



T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**DİYABETİK HASTALARDA
ASİMETRİK DİMETİL ARJİNİN İLE OTONOMİK DİSFONKSİYON
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. AHMET AKYEL

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ATİYE ÇENGEL

ANKARA

ARALIK 2010

TEŞEKKÜR

Öncelikle asistanlık eğitim sürecim boyunca bilgi, görgü ve deneyimlerini paylaştan, nezaketi her zaman ön planda tuttuğu yaşam stiliyle daima hayranlıkla izlediğim, tezim için büyük emekleri olan, tez hazırlama sürecinde bilgi, tecrübe ve ayırdığı zamanla desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen öğrencisi olmaktan kıvanç duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Atiye Çengel'e şükranlarımı sunarak başlamak istiyorum. Ayrıca eğitimim sürecinde bizi dinlemekten usanmayan, empati hissi üst seviyelerde olan değerli bölüm başkanımız Prof. Dr. Bülent Boyacı'ya teşekkürlerimi sunarım. Yine verdikleri eğitim, paylaştıkları tecrübeyle hakları ödenemeyecek hocalarım Prof. Dr. Rıdvan Yalçın'a, Prof. Dr. Adnan Abacı'ya, Prof. Dr. Murat Özdemir'e, Prof. Dr. Mustafa Cemri'ye, Doç. Dr. Gülten Taçoy'a ve Doç. Dr. Sedat Türkoğlu'na teşekkür ederim. Tezimin oluşturulmasında özellikle istatistiksel analizlerin yapılmasında yardımlarını esirgemeyen, bizlere takım arkadaşı da olan kendisini tanımış olmaktan kıvanç duyduğum değerli hocam Doç. Dr. Yusuf Tavl'e ve tez fikrini oluştururken verdiği cesarettten dolayı bilim kadını Uzm. Dr. Asife Şaharslan' a şükranlarımı sunarım.

Tezimin oluşum sürecinde desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen güler yüzlü hocalarım Endokrinoloji Bölümü'nden Sayın Prof. Dr. Metin Arslan hocama ve Biyokimya Bölümünden Sayın Şehri Elbeğ hocama şükranlarımı sunarım.

Asistanlık eğitiminde vaktimin önemli bir bölümünü beraber geçirdiğim, bana değerli anları hatıra olarak bırakan herbiri birbirinden kıymetli asistan arkadaşlarıma, ihtiyaç duyduğumda yardımlarını esirgemeyen Holter EKG görevlimiz Derya Hanım'a ve tüm kardiyooloji bölüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Varlığını hep yanımda hissettiğim, bana hakettiğimden çok daha fazlasını veren canım anneme, canım babama, sevgili kardeşlerime, bu yoğun süreçte hep yanımda olan, hayatıma apayrı bir anlam katan, varlığıyla huzur bulduğum değerli eşim Nazlı' ya herşey için teşekkür ederim.

Ahmet Akyel

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1 Diabetes Mellitus'un Tanımı	6
2.2 Diabetes Mellitus'un Tanısı	6
2.3 Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi	7
2.4 Diabetes Mellitus'un Sınıflandırması	8
2.5 Diabetes Mellitus'un Patofizyolojisi	9
2.6 Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları	11
2.7 Diyabetik Kardiyomyopati	18
2.8 Nitrik Oksit, Asimetrik Dimetil Arjinin ve Endotel Disfonksiyonu	19
2.9 Diabetes Mellitus ve Kardiyak Otonomik Disfonksiyon	23
2.10 Otonomik Disfonksiyon Göstergeleri	26
3. GEREÇ ve YÖNTEM	33
3.1 İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	44
5.1 Çalışmanın Kısıtlılıkları	51
ÖZET	53
SUMMARY	55
ÖZGEÇMİŞ	57
KAYNAKLAR	58

Kısaltmalar

AACE	Amerika Klinik Endokrinologlar Birliği
ADA	Amerika Diyabet Cemiyeti
ADMA	Asimetrik Dimetil Arjinin
DDAH	Dimetilarjinin dimetilaminhidrolaz
DM	Diabetes Mellitus
EKG	Elektrokardiyografi
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
KHD	Kalp Hızı Değikenliği
KHT	Kalp Hızı Trblansı
L-NMMA	NG-monometil L-arjinin
MHED	Metahidroksiefedrin
MI	Myokard enfarktüsü
MIBG	Metaiyodobenzilguanidin
NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
OAD	Oral antidiyabetik
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
PRMT	Protein arjinin metil transferaz
SDANN	5 dakikalık kayıtlarda ortalama NN intervallerinin standart sapması
SDMA	Simetrik dimetilarjinin
SDNN	İnceleme boyunca olan tüm NN intervallerinin farkının standart sapması
SDNNi	5 dakikalık kayıtlarda bütün NN intervallerinin standart sapmalarının ortalaması
RMSSD	24 saatlik kayıttaki ortalama NN aralıklarının farklılıklarının karelerinin toplamının karekökü
TB	Türbülans başlangıcı
TE	Türbülans eğimi
Tİ	Triangular indeks
TURDEP	Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması
VKİ	Vücut kitle indeksi
WHO	Dünya Sağlık rgt

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM), Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre 2000 yılında prevelansı dünyada 171.000.000, Türkiye’de ise 2.920.000 olan oldukça sık görülen bir hastalıktır (1). İleriye dönük öngörü, hastalığın prevelansının 2005 yılından 2050 yılına kadar ikiye katlanmasıdır (2, 3).

DM’nin kendisinin önemli bir sağlık ve sosyoekonomik sorun olması kadar, mortalite ve komplikasyonları da günlük yaşamda önemli bir yer işgal eder. WHO verilerine göre her 20 ölümden en az biri diyabete bağlı iken, bu sayı 35-64 yaş arasında onda bire düşer (1). Başka bir açıdan; diyabetli bir hastanın ölüm oranı diyabeti olmayan bireyin yaklaşık iki katıdır (4). Kardiyovasküler olaylar da diyabetli hastalarda yaş ve cinsiyet açısından benzer bireylere göre iki ile dört kat daha fazladır (5).

65 yaşın üstü diyabetik bireylerde ölümlerin %65’inin koroner arter hastalığına ve %16’ sının inmeye bağlı olduğu düşünülecek olursa, kardiyovasküler hastalıkların diyabetik popülasyondaki önemi ve ciddiyeti bir kez daha anlaşılabacaktır.

Diyabetik hastalardaki artmış olan kardiyovasküler olaylardan çeşitli nedenler

sorumludur. Bu nedenlerden trombüs oluşumuna yatkınlık, artmış trombosit aktivasyonu ve endotel disfonksiyonu başlarda yer alır (5, 6, 7, 8, 9).

Endotel disfonksiyonu diyabetin tüm vasküler sistemi etkilemesinin bir sonucu, aynı zamanda da diyabetin vücudun dolaşan kana ihtiyacı olan her yeri (yani tüm vücudu) nasıl etkilediğinin önemli bir göstergesidir. Endotel disfonksiyonu, diyabetin hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonlarının önemli bir nedenidir (10).

Normal endotelyal hücrelerden, yeterli kan akımının sağlanması, bunun yanında tromboz ve lökosit diyapedezinin önlenmesi için, başka bir deyişle vasküler homeostazisin sağlanması için çeşitli moleküller sentezlenir (11). Bu moleküllerin en önemlilerinden, üzerinde en çok araştırma yapılanlarından ve en çok bilinenlerinden biri nitrik oksittir (NO). Nitrik oksitin biyoyararlanımı vasküler sağlıkta anahtar bir belirteçtir (12). Vasküler sağlığın bozulması; hızlanmış aterosklerozun, tromboza artan eğilimin, vazodilatasyon kapasitesindeki düşüşün, artmış düz kas proliferasyonunun başka bir ifadesidir. NO düzeyindeki azalma; düz kas tonusunda artma, beyaz küre-trombosit ilişkisinde bozulma ve artmış neointimal hiperplazi ile ilişkilidir (13). Yapılan çalışmalar NO' nun endojen mediyatörler tarafından inhibe edilebildiğini, bu mediyatörlerin en önemlilerinden birisinin de NO sentazı inhibe eden asimetrik dimetil arjinin (ADMA) olduğunu ortaya koymuştur. İlk olarak

kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan bir çalışma ile ADMA' nın endotel bağımlı vazodilatasyonu bozduğu gösterilmiş, değişik hasta popölasyonlarında yapılan çalışmalarla bu bulgunun doğruluğu desteklenmiştir (14). ADMA' nın diyabetik hastalarda düzeylerinin yüksek olduğu ve bu yüksekliğin diyabetin komplikasyonları, aterogenez ve endotel disfonksiyonu ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (15, 16, 17).

Diyabetik hastalardaki prognozu etkileyen diğer önemli bir sorun da otonomik nöropati ve otonomik disfonksiyondur (18). Otonomik disfonksiyon, genellikle sempatik ve parasempatik sistemler arasındaki dengenin sempatik sistem lehine değişmesi ile kendini göstermektedir. Diyabetik hastaların yaklaşık %17'si ile %22'sinde kardiyak otonomik nöropati olduğu bildirilmiştir (19, 20). Yayınlanan bir metaanalizde, kardiyak otonomik disfonksiyonun sessiz miyokard iskemisi ve mortaliteyi ikiye katladığı gösterilmiştir (21).

Otonomik disfonksiyonu değerlendirmenin çeşitli yöntemleri vardır. Bunlar arasında kalp hızı değişkenliği (KHD), kalp hızı türbölansı (KHT), istirahat taşikardisi, egzersiz intoleransı ve egzersize olan uygunsuz cevap, ortostatik hipotansiyon, sintigrafik değerlendirme (Metaiyodobenzilguanidin [MIBG] veya metahidroksiefedrin [MHED] ile), barorefleks sensitivitesi ve mikronörografi sayılabilir (22).

Kalp hızı değişkenliği (KHD) ve kalp hızı türbülansı (KHT); 24 saatlik Holter elektrokardiyografi (EKG) kaydında bakılan, RR aralıklarının kendi içinde, zaman içinde ve ventikler ekstrasistolden sonra değişiminin hesaplandığı, geniş kullanım alanına sahip yöntemlerdir. Hem KHD hem de KHT otonomik disfonksiyonu tespit etmede, çeşitli hastalıkların mortalite ve morbiditelerinin prediksyonunda ve DM başta olmak üzere çeşitli hastalıkların risk tahminlerinde standartları belirlenmiş parametreler olarak kullanılmaktadır (23, 24).

Yapılan çeşitli insan ve hayvan deneylerinde; NO ve ADMA düzeyleri ile sinir hücrelerinden salınan ve kanda ölçülen norepinefrin düzeyleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (25, 26). Bu çalışmalarda, artmış NO'nun fare kalbi sinir hücrelerinden norepinefrin salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca; son dönem böbrek hastalarında NO'nun endojen inhibitörü ADMA ile kan norepinefrin düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (25). Sempatik sinir sistemi hormonlarından norepinefrinde olan değişim bu sistemin aktivasyonunu ve otonomik sistem dengesinin bozulmasını yansıtabilir.

Bizim bu çalışma ile amacımız; henüz makrovasküler komplikasyonlar açısından asemptomatik olan düşük riskli diyabetik hastalarda prognozu etkileyen iki önemli gösterge olan endotel disfonksiyonu ile otonomik disfonksiyon arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmaktır. Bu amaçla, ADMA ile otonomik disfonksiyonu

gösteren kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı türbülansı parametreleri arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını araştırmayı planladık. Böylece endotel disfonksiyon göstergelerinden ADMA'nın otonomik disfonksiyon parametresi olarak da kullanılıp kullanılamayacağını incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Diabetes Mellitus'un Tanımı

Diabetes Mellitus (DM); insülin sekresyonu, etkisi veya her ikisinde birden oluşan kusur sonucu gelişen ve hiperglisemi ile seyreden bir grup metabolik hastalığa verilen addır (27). DM'deki karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki anormalliklerin temeli, hedef dokularda yetersiz insülin etkisidir (27). Bu eksiklik; insülinin yetersiz sekresyonuna neden olabilecek herhangi bir durumdan ve/veya hormonun dokuda etkisini gösterebilmesi için varolan kompleks yolaktaki bir veya birkaç noktada olabilecek kusurdan kaynaklanabilir (27). Hiperglisemi, kontrol altında olmayan diyabetin sonucu ve aynı zamanda diyabetin kısa ve uzun dönem komplikasyonlarının birçoğunun sebebidir (1).

2.2 Diabetes Mellitus'un Tanısı

Amerika Diyabet Cemiyeti (ADA) tarafından DM tanısı için 4 kriter önerilmektedir. Bunlar:

- 1- HbA1C'nin $\geq 6,5$ olması
- 2- En az 8 saat açlık sonrası glukozun ≥ 126 mg/dl olması
- 3- 75 g'lık oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 2. saat plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl olması
- 4- Klasik hiperglisemi semptomu olan veya herhangi bir nedenle gelen hastada

rastgele bakılan plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl olmasıdır.

2.3 Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi

2000 yılında yayınlanan, 134 ülke diyabet organizasyonunun üye olduğu Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre 20-79 yaş arası DM tanısı almış kişilerin sayısı 151 milyon, diyabetin global prevelansı ise %4.7'dir (28). Yine WHO verilerine göre DM'nin 2000 yılındaki prevelansı dünyada 171.000.000, Türkiye'de ise 2.920.000'dir (1, 29).

Diyabet prevelansı bazı faktörlerden etkilenir ve bu yüzden DM sıklığı dünyanın değişik yerlerinde farklılık gösterir. DM prevelansını etkileyen faktörlerden başlıcaları; yaş, cinsiyet, ülke, yaşanılan yer (köy veya şehir), etnisite, sosyoekonomik durum, yaşam tarzı ve obezitedir (30). Çin'de bazı kırsal alanlarda DM prevelansı %1'lerin altında iken, bazı pasifik adalarında neredeyse %50'lere kadar çıkmaktadır (30, 31). Vücut kitle indeksi (VKİ) 35 kg/m^2 'den fazla olan kadınlarda, VKİ 22.5 kg/m^2 'den daha düşük olanlara göre tip 2 DM gelişme riski 93.2 kat daha fazladır (32). Toplumda artan ortalama yaş, şehirleşme, olumsuz yönde seyreden yaşam tarzı değişiklikleri, yeme alışkanlıklarının değişmesi, obezitenin neredeyse epidemi oluşturacak boyutta artışı DM gelişimine davetiye çıkarmakta, prevelansta artışa neden olmaktadır. Bu artış her geçen yılda daha da ivme kazanarak

önemini ve ciddiyetini arttırmaktadır. WHO verilerine göre, 2030 yılında tahmin edilen diyabetli sayısı 370.000.000 civarındır.

Türkiye'deki durum ise WHO rakamlarına göre üç milyona yaklaşan diyabetik insandır (1). Türkiye'den yapılan epidemiyolojik bir çalışma olan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP), 25.000'e yakın katılımcının incelendiği çok merkezli kesitsel bir çalışmadır (33). Bu çalışmada Türkiye'de DM prevalansının %7.2 seviyelerinde olduğu bildirilmiştir.

2.4 Diabetes Mellitus'un Sınıflandırması

En sık görülen DM tipi tip 2 diyabetir. Tip 2 DM tüm diyabetli vakaların yaklaşık %90'ını teşkil eder. DM sınıflandırması ADA tarafından 2010'da aşağıdaki şekilde yapılmıştır.

DM'nin etiyolojik sınıflandırması

I. Type 1 diyabet

A. İmmün aracılı

B. İdiyopatik

II. Tip 2 diyabet

III. Diğer spesifik tipler

- A. Hücre fonksiyonunda genetik defektler
- B. İnsülin etkisinde genetik defektler
- C. Egzokrin pankreas hastalıkları
- D. Endokrinopatiler
- E. İlaç veya kimyasallara bağlı
- F. Enfeksiyonlar
- G. İmmün aracılı diyabetin nadir formları
- H. Diyabetle ilişkili diğer genetik sendromlar

IV. Gestasyonel diyabetes mellitus

2.5 Diabetes Mellitusun Patofizyolojisi

Tip 1 DM’de hastalık patofizyolojisinin temelinde insülin eksikliği varken, tip 2 DM’de bu süreç daha komplekstir. Hastalıkta hem insülin eksikliği hem de insüline karşı yetersiz doku cevabı rol oynar.

Genetik faktörler DM gelişiminde çok önemli yere sahiptir. Her ne kadar diyabetin monogenik formları tanımlanmışsa da (ör: MODY tip 1-6), çoğu vakada hastalık poligeniktir. Poligenik DM formlarında mutasyona uğrayan genler arasında; insülin geni, peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR- γ), β -hücresi adenosin trifosfat duyarlı potasyum kanalları, intestinal yağ asidi bağlayıcı protein-2,

kalpain 10 ve β 3-adrenerjik reseptörleri sayılabilir (34). Hastalık klasik bir mendeliyan kalıtım seyri göstermez.

İnsülin sekresyon kapasitesindeki azalma diyabet patofizyolojisinde çok önemli bir yere sahiptir. Hastalarda bakılan insülin seviyesi normal olsa bile çoğu zaman hiperglisemiye nazaran rölatif bir insülin yetersizliği söz konusudur. Zaten normal saptanabilecek insülin düzeylerinin varlığı da uzun sürmeyecek, progresif β -hücre kaybıyla seviyeler aşağılara inecek, hiperglisemiye yeterli olmayan cevap derinleşecektir. Bu hastalarda yapılan otopsi çalışmalarında β -hücre kütlesinin %50 civarında azaldığı gösterilmiştir (34). İnsülin sentezindeki azalmadan, glukoz transportundan sorumlu GLUT 2 proteinlerinin ekspresyonunun azalması, β hücrelerinde amilin veya yağ birikmesi de sorumlu olabilir (34, 35).

Özellikle tip 2 diyabet insülin direnciyle karakterizedir. İnsülin direnci, insüline periferik dokularda duyarlılığın azalması, bunun sonucunda da dokulara glukoz alımının bozulmasıdır (34). Bunun yanında hepatik glukoz üretimi ve lipoliz gibi insüline duyarlı reaksiyonlar da hastalık sürecinde önemli rol oynarlar. Son zamanlarda mitokondriler üzerinde yapılan çalışmalarda, bozulmuş mitokondriyel fonksiyonlar ile diyabetin ilişkili olduğu ortaya konmuş, ancak bu ilişkinin detayları henüz açıklığa kavuşturulamamıştır (36). İnsülin direnci ile ilişkili diğer önemli bir konu obezitedir (37). Artmış yağ dokusu insülin direncini artırır ve diyabete giden

süreci tetikleyebilir (38, 39). Epidemik, hatta pandemi düzeyinde yaygınlık kazanan obezitenin ciddiyeti DM patofizyolojisini irdelerken bir kez daha dikkat çekmektedir.

DM patofizyolojisinde öne sürülen bir diğer tetikleyici substrat ise çeşitli dokulardan sentezlenen sitokinler ve hormonlardır. Bunlar arasında leptin, adiponektin, TNF- α , plazminojen aktivatör inhibitörü 1, interleukin-6 ve rezistin gibi moleküller vardır.

Sonuç olarak, DM gelişiminde insülin eksikliğinin mi yoksa insülin rezistansının mı asıl tetikleyici olduğu bilinmemekte, ancak yetersiz insülin etkisinin hastalığın patofizyolojik sürecini oluşturduğu yaygın kabul görmektedir.

2.6 Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları

Diyabetin komplikasyonları başlıca; akut metabolik komplikasyonlar ve kronik metabolik komplikasyonlar olarak ikiye ayrılabilir.

2.6.1 Akut metabolik komplikasyonlara hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz ve hiperosmolar non-ketotik hiperglisemik koma örnek olarak verilebilir.

2.6.2 Kronik metabolik komplikasyonlar ise:

A-Mikrovasküler komplikasyonlar

B-Makrovasküler komplikasyonlar olarak ikiye ayrılabilir.

A-Mikrovasküler komplikasyonlar

1- Retinopati

Diyabetik retinopati çoğu gelişmiş ülkede körlüğün ana nedenidir (40, 41). Diyabet gözü çeşitli şekillerde etkilese de (ör: artmış katarakt riski), göz için en önemli ve en sık komplikasyonu retinopatidir (42). Amerika Birleşik Devletlerinde tahminlere göre, tip 2 diyabetli hastaların %40'ında, tip 1 diyabetli hastaların ise %86'sında diyabetik retinopati bulunur (43, 44). Diyabetik retinopati proliferatif ve non-proliferatif olabileceği gibi maküler ödem gelişmesine de yol açabilir. Özellikle de tip 2 diyabet tanısı alan hastalar olmak üzere diyabetik hastalar, tanı anında retinopati açısından taranmalı ve yüksek riskli grupta yıllık olarak retinopati açısından hasta takip edilmelidir. Tedavide amaç; sıkı glisemi, dislipidemi ve kan basıncı kontrolüyle beraber uygun vakalarda lazer tedavisidir (45).

2- Nefropati

Özellikle gelişmiş ülkelerde, diyabet son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedenidir (46). Patofizyolojisinde bazal membran kalınlaşması, renal hipertrofi, mezangial hipertrofi, nodüler glomerüloskleroz, diffüz glomerüloskleroz, arterioskleroz, renal arter stenozu ve renal atrofi gibi çoklu nedenler rol oynar.

Amerika Klinik Endokrinologlar Birliği (AACE) kronik böbrek hastalığı için albuminüri ve serum kreatinin değerlerine göre bazı kriterler belirlemiştir (47). Albuminürisi olan ve serum kreatinin artıp kreatinin klirensi azalan hastalarda daha yakın takip önerilmiştir.

Diyabetik nefropatinin evresinin artışı ve albuminüri, kötü prognoz ve kardiyovasküler olaylarda artış ile ilişkilidir. DCCT ve UKPDS çalışmalarında olduğu gibi çeşitli çalışmalarda glisemik kontrol ile nefropati ilerlemesinin yakın ilişkide olduğu, sıkı glisemik kontrol ile nefropati ilerleyişinin engellenebileceği veya yavaşlatılabileceği gösterilmiştir (48, 49). Diyabetik nefropatinin önlenmesi ve ilerlemesinin yavaşlatılması için yapılan öneriler; etkili glisemik kontrol, etkili kan basıncı kontrolü (kan basıncı <130 mm/Hg olacak şekilde, öncelikli olarak ACE inhibitörleri veya ARB'ler), albuminüri varsa diyetle protein alımının kısıtlanmasından oluşur (50, 51, 52). Glikozaminoglikan karışımı olan sulodeksit, protein kinaz C inhibitörü olan ruboksistaurin, pridoksamin ve aliskiren gibi moleküllerle ilgili yapılp olumlu sonuçlar veren çalışmalar vardır, ancak bu molekülleri günlük pratikte uygulamak için henüz yeterli kanıt yoktur (53, 54, 55, 56).

3- Nöropati

Diyabetli hastaların yaklaşık yarısını etkileyebilen, diyabetin en sık komplikasyonlarından birisidir (57). Tanı anında hastaların yaklaşık %8'inde

diyabetik nöropatinin herhangi bir çeşidi mevcuttur (58). DM maruziyetinin artması ile hastalığın ortaya çıkma riski artar.

Diyabetin diğer mikrovasküler komplikasyonları gibi diyabetik nöropati de mortalite ve morbidite anlamında bağımsız bir öngördürücüdür (59). Rekürren ayak enfeksiyonları, ülserler ve amputasyonlar, Charcot eklemi gibi durumlar diyabetin en ciddi morbidite nedenlerindendir (58). Bunun yanında kardiyak otonomik disfonksiyon da, diyabetin bu komplikasyon spektrumunda olup morbidite ve mortalitenin bir diğer nedenidir. Bu konuya ileride daha ayrıntılı bir şekilde değinilecektir (Bölüm 2.9).

Sıkı glisemik kontrolün diyabetik nöropati gelişimini ve progresyonunu önleyebileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (48, 49). Hastalığın gelişiminin yanında, nöropati gelişmiş hastalarda semptomatik tedavi de hastalara yaklaşımın bir başka boyutudur. Bu anlamda; antidepresan ilaçlar, gabapentin gibi antikonvülzan ilaçlar, ağrı kontrolüne yönelik non-steroid antiinflatuar ilaçlar ve opiat türevleri, memantin gibi N-metil-D-aspartat reseptör antagonistleri, topikal analjezikler çeşitli çalışmalarda kullanılmış ve yararlı etkileri gösterilmiştir. Tedaviye yönelik ilaç araştırmaları devam etmektedir (60, 61, 62).

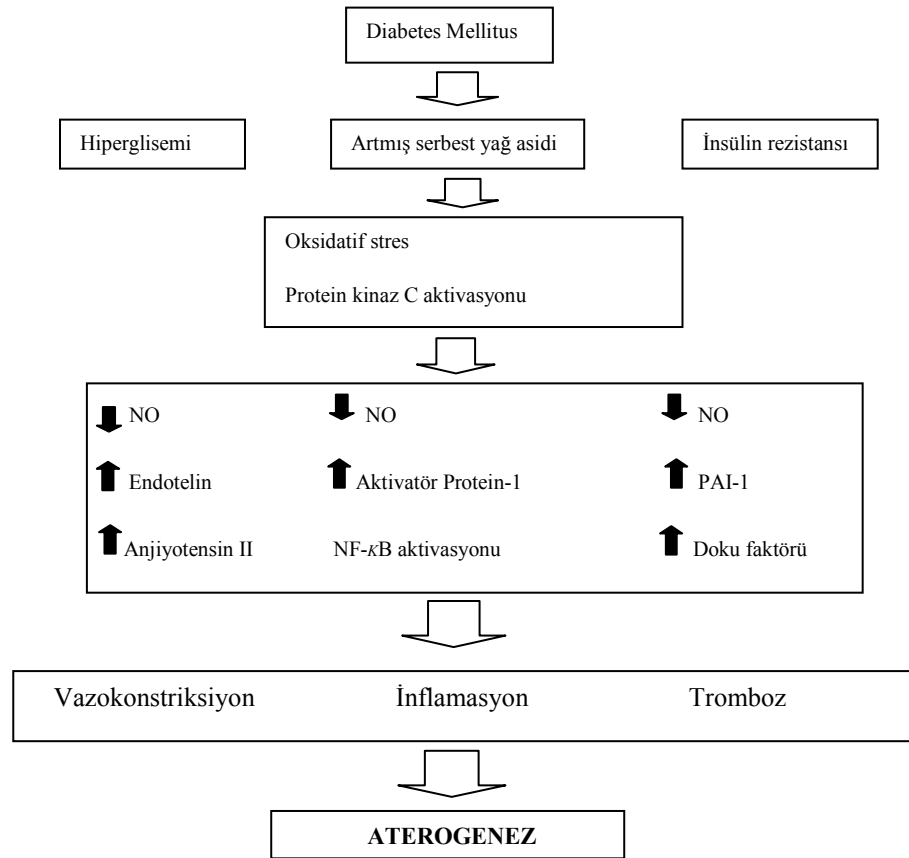
B-Makrovasküler komplikasyonlar

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları; temelinde atoregenezin olduğu, buna tromboza yatkınlığın eklendiği, komplike patojenik mekanizmaların yıllar boyu vücudun vasküler yatağını etkilemesiyle ortaya çıkan önemli sağlık sorunlarından oluşur. DM' nin makrovasküler komplikasyonları;

-Koroner arter hastalığı

-Serebrovasküler hastalık

-Periferik damar hastalığı ve diyabetik ayak şeklinde sıralanabilir. Aterogenez; düz kas proliferasyonu, trombogenez ve artmış inflamatuvar reaksiyonlarla beraber azalmış arter lümenine; bu da arterlerin suladığı son organlarda yetersiz perfüzyona yol açar.



Şekil 1. DM ve aterogenez (Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and Atherosclerosis: Epidemiology, pathophysiology, and Management. JAMA; 2002-Volume 287, No. 19.). Kısaltmalar:

NO: Nitrik oksit, NF-κB: Nükleer faktör κB, PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitör-1.

Aslında aterogenezin mekanizması, diyabetik olmayan insanlardaki aterogenez ile benzerdir; ancak diyabetik hastalarda bu süreç oldukça hızlı ve katastrofik seyreder (63). Hiperglisemi, aterojenik dislipidemi, artmış kan basıncı, nitrik oksit gibi azalmış vazodilatatörler, artmış proinflamatuvar reaktanlar ve bu maddelerin tetiklediği inflamatuvar süreç ile endotel disfonksiyonu, aterogenezin diyabetiklerde neden daha hızlı seyrettiğini açıklayan nedenlerdendir (64). Şekil 1’ de diyabetik hastalarda aterogenezin altında yatan başlıca nedenler gösterilmiştir.

Hipergliseminin yanında lipotoksisite de, DM’de hızlı ateroskleroza neden olarak suçlanmaktadır. Diyabetojenik dislipidemi, patogeneizde önemli bir yere sahiptir. Artmış serbest yağ asidi, artmış trigliserid düzeyi, artmış küçük yoğun LDL düzeyi ile azalmış HDL düzeyleri diyabet için karakteristik olabilecek lipid profiline örnektir (63). Aterojenik dislipideminin yanında serbest yağ asitlerinin indüklediği reaksiyonlar endotel disfonksiyonuna yol açmakta ve ateroskleroza zemin oluşturmaktadır. Bu reaksiyonlar içinde serbest oksijen radikali üretiminin arttırılması, protein kinaz C aktivasyonu ve dislipideminin indüksiyonu sayılabilir (12). Glikolizin hız kısıtlayıcı enzimlerinden pirüvat dehidrogenazın diyabetteki azalmış aktivitesi, hem glikolizin inhibisyonuna, hem de yağ asitlerinin β -oksidasyonla parçalandıktan sonra son ürünlere çevrilmesini engeller. Böylece serbest oksijen radikalleri artar ve bu moleküller endotelde hasara yol açar. Protein kinaz C’nin aktivasyonu, artmış süperoksit oluşumuna, nitrik oksit düzeylerinde azalmaya, nükleer faktör κ B (NF- κ B) miktarında artışa ve böylece artmış inflamatuvar

sitokin üretimine yol açar (12, 71). Her iki durum da aterosklerozun başlangıcı ve seyrinde önemli bir yere sahiptir.

Kardiyovasküler hastalıklar ve koroner arter hastalığı, diyabetik hastalarda mortalitenin başlıca nedenidir (65). Diyabetik hastalarda, koroner kalp hastalığı 2-4 kat daha sık görülür (66). Yapılan son çalışmalarla beraber diyabetik hastalarda miyokard enfarktüsü (MI) geçirme ihtimalinin, daha önceden MI geçirmiş hastalarda yeni MI geçirme ihtimali ile aynı olduğu görülmüştür (67). Bu yüzden DM artık koroner arter hastalığı eşdeğeri kabul edilmekte ve tedavi buna göre yapılmaktadır (68). Başka bir taraftan diyabetik hastalarda aterojenik olaylar diyabetik olmayan hastalardan daha mortal seyretmektedir. Örneğin MI geçiren diyabetik hastalarda mortalite diyabetik olmayıp MI geçiren hastalara göre daha fazladır (69). Bunun altında, hastalığın damarları daha diffüz olarak tutması, damar yapısının inceliği ve girişimsel olaylar sonrası restenoz oranlarının yüksekliği gibi nedenler yatar.

Diyabetin diğer makrovasküler komplikasyonları olan serebrovasküler olaylar, periferik arter hastalığı ve diyabetik ayak yine diyabetik hastalarda mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden olup, sıklığı ve klinik seyri diyabetik olmayan hastalara göre koroner arter hastalığında olduğu gibi daha agresiftir. Benzer sorun tanı sonrası tedavide de karşımıza çıkmakta, diyabetik hastalar revaskülarizasyon açısından değerlendirildiğinde vasküler yataklarının girişime uygunluğunun

diyabetik olmayanlara göre daha az olduğu gör÷lmektedir. Bu nedenle diyabetik hastalar tanı anından itibaren aterosklerotik hastalıklar açısında değerdendirilmeli, erken tanı ve uygun risk tayini ile gerekli tedavi geciktirilmeden başlanılmalıdır.

Tedavide ana noktalar; uygun diyet ve egzersizi kapsayan yaşam tarzı değışiklikleri, etkili kan şekeri reg÷lasyonu, aterojenik dislipideminin tedavisi, etkili kan basıncı reg÷lasyonu ve riskli hastalarda antitrombosit ajan kullanımımıdır. Etkili tedavi ile özellikle kardiyovask÷ler olaylarda %50' lere varan risk azalmasının olduğu gösterilmiştir (70).

2.7 Diyabetik Kardiyomyopati

Diyabetik kardiyomyopati, diyabetin diğerd önemli kardiyovask÷ler komplikasyonlarından biridir. Koroner arter hastalığı veya hipertansiyon gibi sekonder bir nedene direkt bağılı olmadan, kalbin sistolik ve diastolik fonksiyonlarında diyabete bağılı bozukluk olarak tanımlanabilir (71).

Kalsiyum uyarı sistemindeki bozukluklar, diyabete sekonder miyokardda oluşan yapısal değışiklikler, miyokardiyal lipotoksisite, kardiyak ins÷lin rezistansına bağılı azalmış glukoz oksidasyonu ve artmış yağ asit oksidasyonu ile artmış reaktif oksijen ürünleri, glukotoksisite ve artmış renin anjiyotensin sistem aktivitesine bağılı fibrozis

ve hipertrofi suçlanan nedenler arasındadır (72). İnterstisyel ve perivasküler fibrozis karakteristik özelliğidir (71). Patogenez seyrinde önce kalbin diastolik fonksiyonları, takibinde de sistolik fonksiyonları bozulur.

Henüz patofizyolojisi tam aydınlatılamadığından spesifik bir tedavi yöntemi olmamakla beraber, kalp yetmezliği tedavisi için kullanılan yöntemler diyabetik kardiyomyopatinin kliniğine göre uygulanabilmektedir.

2.8 Nitrik Oksit, Asimetrik Dimetil Arjinin ve Endotel Disfonksiyonu

Diyabetin hem mikrovasküler komplikasyonlarında hem de makrovasküler komplikasyonlarında vasküler endotelin önemli bir işlevi vardır. Damar yapılarındaki endotelin, basit anlamda sadece damar duvarını kaplayan bir kılıftan ibaret olmadığı, aksine vasküler biyolojinin döngüsünde ve vasküler sağlığın idamesinde anahtar role sahip olduğu görülmüştür. Endotel bu önemini çeşitli görevlerinden edinir. Bunlar arasında, çeşitli uyarıcı maddelere ve gerilim kuvvetine karşı vazodilatasyon, kan akımının sağlayıcısı ve düzenleyicisi olma, vasküler permeabiliteye olan katkı, vücudun çok değişik hücrelerini etkileyebilecek moleküllerin sentezi gibi görevler sayılabilir. Aslında bu görevler belli bir denge içerisinde seyreder ve bu dengeli seyre ‘vasküler homeostazis’ denilebilir. İşte endotel disfonksiyonu basit bir şekilde, vasküler homeostazisin bozulması olarak tanımlanabilir (73).

Vazodilatasyon, vasküler biyolojide çok önemli bir yere sahiptir. İhtiyaç duyulan doku perfüzyonun sağlanmasında ve ayarlanmasında, genel vücut kan basıncının temininde ve duruma göre değişikliğinde, vasküler permeabilitenin ayarlanmasında, çeşitli nörohumoral maddelerin sentezinde ve bu maddelerin sentezinin regülasyonunda anahtar rol oynar.

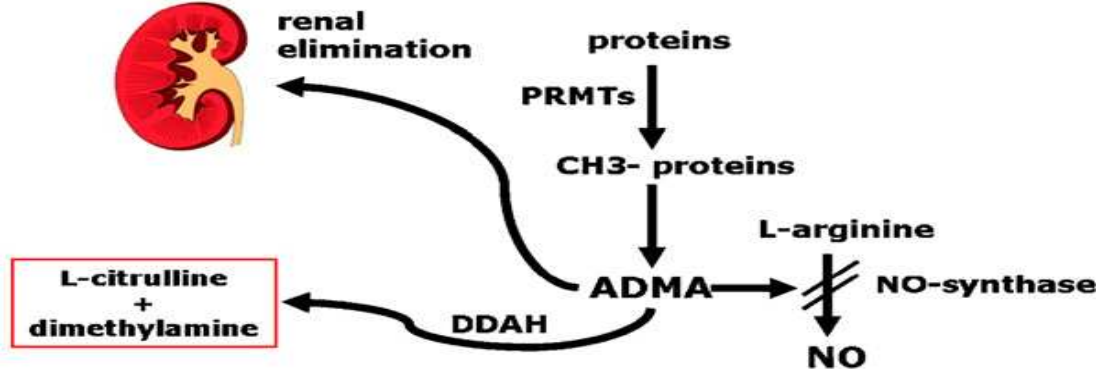
Aslında endotelin vazodilatasyon kapasitesi olduğunun keşfi, uzun bir geçmişe sahip değildir. 1980’de Furchgott ve Zawadzki kan damarları intakt olduğunda, asetilkoline karşı endotelin vazodilatasyon şeklinde yanıt verebileceğini göstermişlerdir (74). Bu yanıtı önceleri endotel-salınımlı relaksasyon faktörü adlı molekülün yol açtığı söylene de, 1980’lerin sonlarına doğru, yapılan çalışmalarda bu molekülün nitrik oksit (NO) olduğu gösterilmiştir (75).

Nitrik oksit, vasküler tonusun regülasyonunda, santral ve periferik sinir sistemi nörotransmisyonunda, makrofajlarca yakalanan mikroorganizmaların öldürülmesinde ve mitokondriyal solunumun düzenlenmesinde rol alır (76). NO nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi tarafından sentezlenir. NOS’un vücutta 3 farklı türevi vardır. Bunlar; nöronal NOS (nNOS), indüklenabilir NOS (iNOS) ve endotelial NOS (eNOS)’tur (77). NO’nun miktarı, bu enzimlerin ekspresyonu ve aktivitesinden, NOS substratlarının varlığı ve miktarından, L-arjinin ve kofaktörlerinden, tetrahidrobiopterinden ve serbest oksijen radikallerinden etkilenir.

Yapılan çalışmalarda, L-arjininin in-vivo ortamlara eklenmesi ile endotel yanıtında değişiklik olduğu görülmüştür (78, 79). Ancak L-arjininin in-vitro olarak eklenmesi halinde böyle bir cevap izlenememiştir (80). Teorik olarak NOS enzimlerinin L-arjininin ile tamamen doymuş olması beklenirken, dışarıdan eklenen L-arjinin hala endotel fonksiyonlarını etkileyebilmektedir. ‘L-arjinin paradoksu’ olarak bilinen bu durum, vücutta L-arjininin yarışmalı inhibitörlerinin olduğuna işaret etmektedir. Vallance ve arkadaşları 1992 yılında yaptıkları kronik böbrek hastaları üzerindeki çalışmalarında, asimetrik dimetilarjinin (ADMA)’nın böyle bir molekül olduğunu göstermişlerdir (81).

ADMA, nükleer proteinlere bağlı arjinin rezidülerinin protein arjinin metil transferazlar (PRMT) tarafından metillenmesiyle oluşur. PRMT’nin vücutta iki izoformu vardır. Tip 1 PRMT ADMA oluşumunu katalizlerken, tip 2 PRMT simetrik dimetilarjinin (SDMA) sentezini katalizler (82). Her iki enzim aynı zamanda NG-monometil L-arjinin (L-NMMA) sentezinde de rol oynarlar. SDMA NOS inhibisyonu yapmazken, ADMA ve L-NMMA NOS inhibisyonu yaparlar (83). L-NMMA, NOS inhibisyonunu ADMA’ya benzer etkinlikte yapar, ancak kandaki miktarı ADMA’ya göre çok azdır. Sağlıklı bireylerde ADMA’nın eliminasyonunun %10’u renal yolla olurken, geri kalan kısmı vücudun çok çeşitli dokularında bulunabilen dimetilarjinin dimetilaminhidrolaz (DDAH) tarafından sitrülün ve dimetilamine parçalanmasıyla olur (84).

ADMA'nın Metabolizması



Şekil 2. ADMA'nın metabolizması. Krzyzanowska K, Mittermayer F, Wolzt M, Schernthaner G. ADMA, cardiovascular disease and diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2008 Dec 15;82 Suppl 2:S122-6'den alınmıştır.

ADMA'nın NOS'ları inhibe etmesiyle nitrik oksit biyoyararlanımı azalır. Böylece vasküler tonusun ayarlanmasında, endotelin trombosit ve inflamatuvar hücrelere ve inflamatuvar mediyatörlere cevabı bozulur. Sonuç birçok hastalığın temelinde yatan endotel disfonksiyonudur. Yapılan hayvan deneylerinde, farelerde hem DDAH geninin silinmesi, hem de DDAH inhibitörü verilmesiyle endotel disfonksiyonun olduğu, sistemik vasküler rezistansın arttığı, pulmoner ve sistemik kan basıncının arttığı gözlenmiştir (85, 86). Aksine insan DDAH'ının olduğu transgenik farelerde DDAH aktivitesinin artmasıyla, sistemik kan basıncı ve sistemik vasküler rezistans düşmüştür (87).

ADMA endotel disfonksiyonunu göstermesinin yanında değişik hastalıklarda düzeyleri artmıştır ve risk tayini ile prognostik gösterge olarak da kullanılabilmektedir. CARDIAC çalışmasında ADMA'nın koroner kalp hastalığı ile ilişkili olduğu ve koroner kalp hastalığı için bağımsız bir değişken olduğu gösterilmiştir (88). Yapılan başka bir çalışmada, ADMA seviyelerinin akut koroner

sendromlu hastalarda stabil koroner arter hastalarına göre, stabil koroner arter hastalarında ise sağlıklı bireylere göre yüksek olduğu gösterilmiştir (89). Ayrıca ADMA'nın miyokard enfarktüsü sonrasında prognostik değerinin olduğu, yüksekliğinin kötü prognoza işaret ettiği gösterilmiştir (90). Yine elektif koroner anjiyoplastide yüksek ADMA düzeyleri ile restenoz arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (91).

ADMA düzeyleri diyabetik hastalarda sağlıklı bireylere göre artmıştır (86, 92). Hatta ADMA'nın vasküler komplikasyonlar gelişmeden önce de artabileceğini gösteren kanıtlar mevcuttur (92). Diyabetik hastalarda ADMA'nın hiperglisemiye sekonder mi yoksa insülin rezistansına mı bağlı olarak yüksek olduğu konusunda araştırmalar devam etmekle beraber şu anda net bir bilgi yoktur (93). Kan şekeri regülasyonu ile ADMA düzeylerinde düşüş olabileceğini gösteren yayınlar ile beraber insülin tedavisi ile de ADMA düzeylerinde düşüş olabileceği gösterilmiştir (86, 93). Ancak bu düşüşün kan şekeri düşüşüne mi bağlı yoksa insüline mi bağlı olduğu tartışmalıdır (86). ADMA'nın diyabet komplikasyonları gelişen hastalarda daha yüksek olması risk tayininde ve prognostik bir gösterge olarak kullanılabilir (86, 94).

2.9 Diabetes Mellitus ve Kardiyak Otonomik Disfonksiyon

Kardiyak otonomik disfonksiyon, kalp ve damarları inerve eden parasempatik ve sempatik otonom sinirlerin harabiyetine bağlı kalp hızı kontrolünün ve vasküler dinamiğin bozulmasıdır (95). Kalbin sinüs nodu, ventrikülleri ve mikrodolaşımı da içeren damarları, sempatik ve parasempatik sistemin hassas dengesi etkisindedir. Bu denge, bu sinir sistemlerinin herhangi birinin harabiyetinde bozulabilir ve otonomik disfonksiyona yol açabilir. Kardiyak otonomik disfonksiyon, günlük hayatı etkileyebileceği gibi, ölümle sonuçlanabilecek katastrofik komplikasyonlara da neden olabilir.

Epidemiyolojisi konusunda net bir bilgi yoktur. Çünkü ölçülen metoda göre sıklığı aynı toplumda değişebilir. Ortalama olarak tip 1 diyabetli hastaların %24'ünde, tip 2 diyabetli hastaların ise yaklaşık %34'ünde kardiyak otonomik disfonksiyonun olduğu bildirilmektedir (96). Diyabetik hastalarda otonomik disfonksiyon tanı anında da bulunabileceği gibi prevelansı yaş, diyabet süresi ve kötü glisemik kontrol ile doğru orantılı olarak progresif bir şekilde artar. İleri glikolizasyon ürünleri, çeşitli metabolik yolları tetikler ve nöral perfüzyondaki bozukluklar da nöropatinin oluşum sürecine destek verir (97). Tetiklenen bu metabolik yollar arasında artmış oksidatif stres ve bunun sonucunda oluşan serbest radikal oluşumu, poliyol ve protein kinaz C yolaklarının aktivasyonu, poliADP ribozilasyonun aktivasyonu sayılabilir (98, 99). Ayrıca süreçte nöral hasarda rol oynayan genlerin de yeri vardır.

Otonomik nöropatinin mekanizması da diğer nöropatilerin progresyonuna benzer. Diyabetik nöropatide ilk olarak uzun sinirler sonra da kısa sinirler etkilenirler. Benzer gidişat kardiyak otonomik disfonksiyonda da vardır. Kalbin tüm parasempatik aktivitesinin yaklaşık %75'ini sağlayan en uzun otonomik sinir olan vagus, nöropatiden etkilenen ilk sinirdir ve bunun sonucu kalpte ve vasküler yatakta oluşan parasempatik denervasyondur. Bunun anlamı sempatik sistemin göreceli olarak daha ön plana çıkmasıdır. Nöropatinin ilerlemesiyle sempatik sistem de etkilenecek ve ventriküllerin apeksinden başlayıp bazaline doğru ilerleyen sempatik denervasyon, parasempatik denervasyonu takip edecektir (94).

Otonomik denervasyonun hemodinamiye yansımalarıyla çeşitli klinik ipuçları karşımıza çıkar. Öncelikle parasempatik denervasyon olduğundan, istirahat taşikardisi kardiyak otonomik disfonksiyonun önemli işaretlerindendir. Normal bireylerde soluk alıp verme sonucu oluşan intratorasik basıncın değişmesi ve buna bağlı barorefleks cevaba sekonder sinüzal aritminin varlığı normal iken bunun

olmaması, otonomik disfonksiyonun diğ er önemli bir bulgusudur. İstirahat taşıkardisine sabit kalp hızının eklenmesi ise daha ileri dönemlerde görülür. Sempatik sinir harabiyetinin de tabloya eklenmesi kalp hızını düşürebilir, ancak ortalama kalp hızı yine de normal bireylerden daha yüksek seyredecektir (95). Orta düzeyde egzersize, uykuya ve strese cevapsız sabit kalp hızı ise hemen her zaman komplet kardiyak denervasyonun işaretidir (100).

Otonomik denervasyon hem kalpte hem de vasküler yatakta olduğundan, egzersize kalp hızı ve kan basıncı yanıtı diyabetik otonomik disfonksiyonda bozulur. Bunun kliniğ e yansımaları egzersiz intoleransıdır. Bu yüzden diyabetik hastalar egzersiz programlarına alınmadan, otonomik disfonksiyon açısından değ erlendirilmelidirler (101).

Ortostatik hipotansiyon da diğ er sık görülen bir durumdur. Supin pozisyonundan ayağ a kalkarken sistolik kan basıncında 30 mmHg'den fazla (bir görüşü göre de 20 mmHg'den fazla), diastolik basıncında 10 mmHg'den fazla düşüş olması sonucu ortaya çıkan ortostatik hipotansiyon kendini asemptomatik bir durumdan, halsizlik, yorgunluk, baş dönmesi, presenkopal yakınmalar ve tam senkop gibi yakınmalar ile kendini gösterebilir (102). Patofizyolojisinde özellikle sempatik efferent sinirlerin harabiyeti yatar (95). Total vasküler rezistansta azalma da süreci ağreve eder. Düşen kan basıncına yetersiz norepinefrin yanıtı, kullanılan antidiyabetik ve antihipertansif ilaçlar, anemi gibi nedenler de semptomatoloji de etkili olabilir.

Diyabetik olmayan kişilerde, gece vakitlerinde parasempatik sinir sistemi baskınlığına bağlı olarak nokturnal kan basıncında azalma vardır. Ancak diyabetik hastalarda otonomik disfonksiyon varsa, sempatik sinir sistemi baskın hale geçer ve

klınkte nokturnal hipertansiyon karşımıza çıkar (103). Nokturnal hipertansiyon bu hasta grubunda sol ventrikül hipertrofisi sıklığının da nedenlerinden birisidir (104).

Postural ortostatik taşıkardi/bradikardi sendromları, sessiz myokard iskemisi, kalp dışı cerrahilerde perioperatif morbidite ve mortalite gibi durumlar da diyabetik otonomik nropatiyle ilişkilidir.

Diyabetik otonomik disfonksiyon prognostik açıdan bir gösterge olarak da bilgi vericidir. Diyabetik otonomik disfonksiyon total mortaliteyle, miyokard enfarktüsü sonrasında mortaliteyle, miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olaylar gibi majör kardiyovasküler olaylarla yakından ilişkilidir (95, 105). Bir görüşe göre aritmojenik etkilerinden dolayı olan artmış ani kardiyak ölümlerle de ilişkisi vardır (95). Mortalite artışında anjınayı fark edememe, sessiz miyokard iskemisi veya enfarktüsü, koroner kan akımı otoreğlasyonundaki bozukluk, artmış kalp hızı, bozulmuş sol ventrikül sistolik ve diastolik disfonksiyonu, kan basıncı döngüsünde değişim, apne gibi faktörlerin rol oynadığı ne sürülmektedir (96).

2.10 Otonomik Disfonksiyon Göstergeleri

Otonomik disfonksiyon, çeşitli yöntemlerle saptanabilir. Bu konuda kesin bir altın standart yöntem olmamakla beraber, ulaşılabilirliği, uygulanılabilirliği ve güvenilirliği nedeniyle kalp hızı değişkenliği parametreleri sık kullanılan yöntemlerdendir. Bu başlık altında otonomik disfonksiyonu gösteren bazı yöntemlerden kısaca bahsetmeye çalışacağız.

Ortostatik Hipotansiyon

Ortostatik hipotansiyon supin pozisyonundan ayağa kalkmakla beraber olan sistolik kan basıncında 30 mmHg (bir görüşe göre 20 mmHg), diastolik kan basıncında ise 10 mmHg'den fazla düşüş olmasıdır. Diyabetik hastalarda nispeten sık karşılaşılan bir durumdur. Kalp hızı değişkenliği ile konkordansı orta düzeydedir (97, 106).

Spontan Barorefleks Sensitivitesi

Barorefleks sensitivitesi; kan basıncındaki ani artışlara, refleks olarak vagal aktivitede artış ve sempatik aktivitede azalma olarak yanıt verebilme kabiliyetidir (97). Teknik henüz daha ziyade araştırma amaçlı kullanılmaktadır. İntravenöz fenilefrin infüzyonununundan sonra kalp hızı-kan basıncı ilişkisinin değerlendirilmesi kullanılan yöntemlerden birisidir (107). Diğer bir teknikte, servopletismomanometre adındaki cihazla, el parmağından kan basıncı ölçümü yapıp, ölçülen bu kan basınçlarında atımdan atıma olan değişikliklerin zaman ve frekans alanındaki değişimler belirlenir. Bu ölçümler sinüs nodunun arteriyel baroreseptörlerin aktivitesinden nasıl etkilendiğini, atımdan atıma (R-R), kan basıncında nasıl bir değişimin olduğunu gösterir. Bu etkileşime spontan barorefleks-kardiyak refleks sensitivitesi denir (95). Geçmiş uzun döneme dayanmadığından normal aralıkları, tekrarlanabilirliği ve sensitivitesi gibi aydınlatılması gereken bazı yönleri vardır (92). İlerisi için kardiyak otonomik disfonksiyonu göstermede önemli bir yöntem olabilir.

Kardiyak Radyonüklid Görüntüleme

Kardiyak sempatik inervasyonun kantitatif olarak radyonüklid görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmesi, son dönemlerde daha da popülerite kazanan yöntemlerdendir. Pozitron emisyon tomografisi (PET), norepinefrin analogları olan [¹²³I] meta - iodobenzilguanidin (MIBG) veya [¹¹C] - meta – hidroksiefedrin ([¹¹C]HED) kullanılan yöntemlerdendir (97, 108). MIBG, norepinefrinin metabolize olmamış analogudur ve postganglionik sempatik sinirlerde azalmış alımı, kardiyak

otonomik disfonksiyonu olan hastalarda gösterilmiştir (109). HED de başka bir norepinefrin analogudur ve retansiyonu kardiyak sempatik inervasyon defektlerini gösterme bakımından değerlidir (110).

Diğer otonomik fonksiyon testlerinden farklı olarak radyonüklid görüntüleme yöntemleri, hastalığın patofizyolojisine dair de bilgiler verdiğiinden oldukça değerlidir. Ancak henüz parasempatik sistemi değerlendirmeyi sağlayan rutin bir yöntem olmaması, nispeten pahalı tetkikler olması ve radyasyon içeren teknikler olması nedeniyle kullanımı kısıtlılıklar oluşturmaktadır.

Kalp Hızı Değişkenliği

Normalde sağlıklı bireylerde kalp hızı sabit olmayıp zaman içerisinde sürekli bir değişim içerisinde. Bu değişimi otonomik sinir sisteminin bileşenleri olan parasempatik sinir sistemi ile sempatik sinir sistemin işlerliği belirler. Kalp hızındaki bu dalgalanmaları temel olarak intratorasik basınçtaki değişimler ve bazı barorefleks mekanizmalar belirler.

Artmış ölümcül olaylarla otonomik disfonksiyonun birbiriyle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalardan sonra, patofizyolojisinde rölatif de olsa artmış sempatik aktivite ile azalmış parasempatik aktivenin kuantitatif ölçümünü sağlayacak yöntemler geliştirme yoluna gidilmiştir. Bu anlamda 24 saatlik Holter EKG kaydında kalp hızı ve kalp hızındaki değişimlerin, artefaktlar temizlendikten sonra çeşitli bilgisayar proglamları ile analizini içeren kalp hızı değişkenliği gerek çalışma amaçlı gerekse günlük klinik pratikte yerini almış ve kullanımı yaygınlaşmıştır.

Aslında kalp hızı değişkenliğinin olduğu, bu değişimin azalmasının bazı kötü o-

laylara işaret olabileceği yüzyıllardır bilinen bir konudur. Hatta üçüncü yüzyılda Çin kaynaklarında, kalp hızında değişimin olmamasının ani ölümü öngördürücü bir işareti olduğu yer almaktadır (111). Kalp hızındaki değişimin azalmasının kötü prognostik gösterge olduğu klinik olarak ise 1965 yılında Hon ve Lee tarafından gösterilmiştir (112). Araştırmacılar yaptıkları çalışmada; fetal distres olmadan ve kalp hızı değişmeden önce, bu vakalarda kalp atım aralıklarında değişimin kaybolduğunu bildirmişlerdir. İzleyen yıllarda yapılan çalışmalarda azalmış kalp hızı değişkenliğinin myokard enfaktüsü sonrasında sağ kalımla, ölümcül aritmilerle, kalp yetmezliğinde mortalite ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (113, 114, 115).

Diyabetik hastalarda da durum farklı değildir (116, 117). Henüz otonomik disfonksiyon klinik olarak ortaya çıkmadan önce, kalp hızı değişkenliğinde belirgin değişimin olduğu gösterilmiştir. Kalp hızı değişkenliğinin diyabetik hastalarda ateroskleroz gelişimi ve progresyonu ile ilişkili olabileceğine dair kanıtlar öne sürülmüştür (118, 119). Azalmış kalp hızı değişkenliği ile artmış mortalite arasında ilişki konusunda yapılan çalışmalar bu konuda şüphe bırakmamaktadır.

Kalp hızı değişkenliği, beş dakikalık kısa veya 24 saatlik uzun EKG kayıtlarından elde edilecek verilerin işlenmesiyle elde edilebilir. 24 saatlik Holter EKG kayıtları daha uzun süreli kayıt içerdiğinden daha güvenilirdir. Kayıtların değerlendirilmesi zamansal alanda veya frekans alanında yapılabilir. Frekans alanında yapılan değerlendirmeler kalp hızı değişimini yüksek frekanslı kalp hızı, düşük frekanslı kalp hızı ve çok düşük frekanslı kalp hızı bantlarına gruplarına ayırır. Artmış yüksek frekanslı kalp hızı artmış parasempatik aktiviteye işaret ederken, artmış düşük frekanslı kalp hızı daha ziyade sempatik baskınlığa işaret eder. Zaman alanında yapılan değerlendirmelerde ise iki R-R mesafesi temel olarak alınır ve normal-normal (NN) interval olarak adlandırılır. Bu NN aralıklarının değişkenliğinden, istatistik ve geometrik yöntemlerle çeşitli indeksler geliştirilmiştir.

Bu parametreler;

-**SDNN**: İnceleme boyunca olan tüm NN intervallerinin farkının standart sapması

-**SDANN**: 5 dakikalık kayıtlarda ortalama NN intervallerinin standart sapması

-**SDNNi**: 5 dakikalık kayıtlarda bütün NN intervallerinin standart sapmalarının ortalaması

-**RMSSD**: 24 saatlik kayıta ortalama NN aralıklarının farklılıklarının karelerinin toplamının karekökü

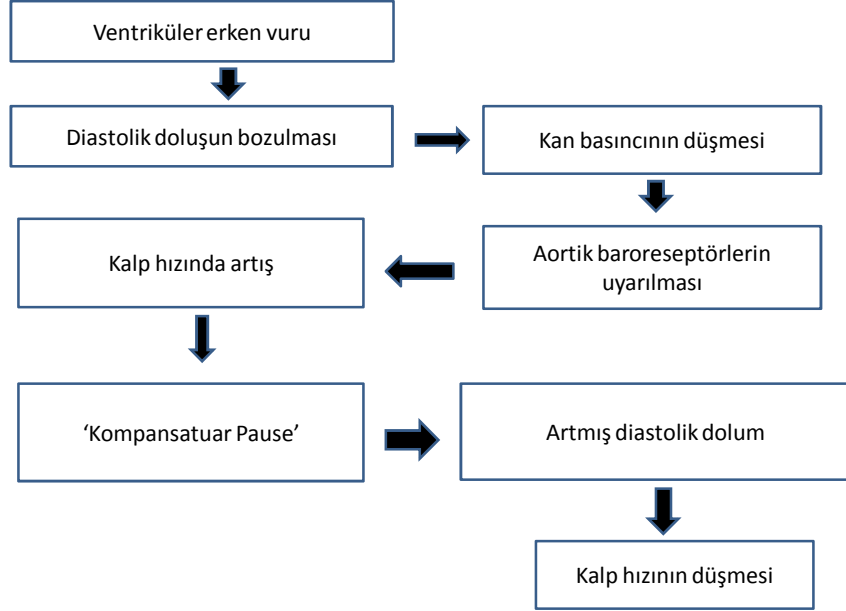
-**Triangular indeks (TI)**: Tüm NN interval sayısının mod uzunluğundaki NN intervali sayısına bölümü.

1996 yılında ölçüm teknikleri ve yorumlanmasında heterojiniteyi ortadan kaldırmak için Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti ve Kuzey Amerika Elektrofizyoloji grubu tarafından ölçüm tekniği standardize edilmiş, bununla alakalı bir kılavuz yayınlanmıştır (120).

Kalp Hızı Türbülansı

Kalp hızı türbülansı (KHT), KHD'ye otonomik disfonksiyonu göstermede kullanılan nispeten daha yeni bir yöntemdir. Burada kullanılan yöntem, ventriküler erken sistolden sonra oluşan hemodinamik değişikliğe bağlı olan kalp hızındaki değişimini esas alır. Ventriküler erken sistol sonrası normal fizyolojik cevap aşağıdaki şekilde gösterilmiştir.

Şekil 3. Ventriküler erken sistol ve hemodinamik cevap



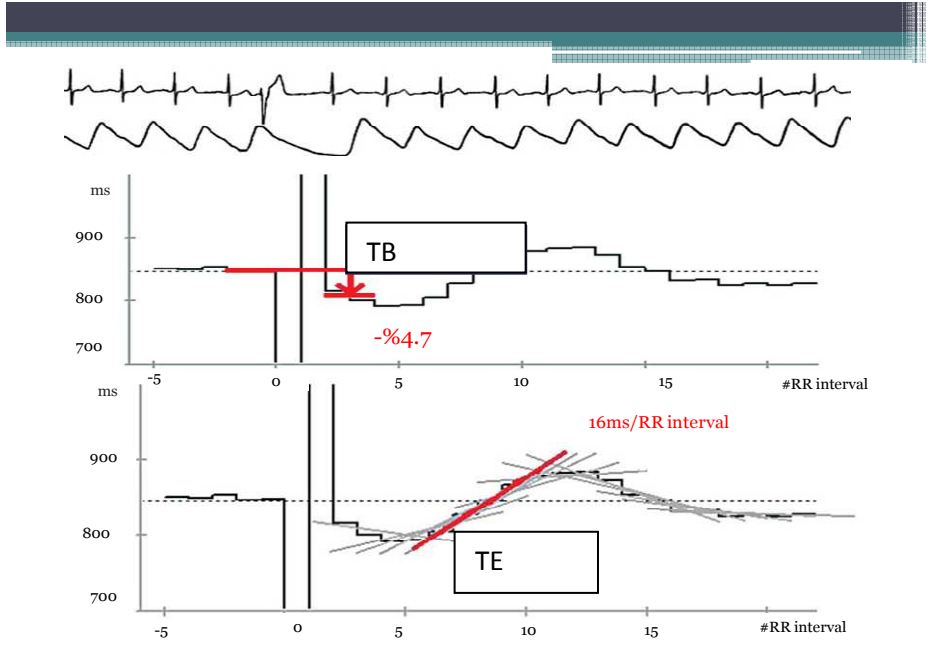
Otonomik disfonksiyonda bu hemodinamik denge ve cevap şekli değişir. Bu değişiklikleri kuantitatif bir biçimde ifade etmek üzere iki parametre tanımlanmıştır. Bunlar; türbülans başlangıcı (TB) ve türbülans eğimidir (TE).

- **Türbülans başlangıcı(Turbulence onset):**Ventriküler erken vuruyu takip eden ilk iki normal RR aralığının ortalaması ile ventriküler erken vurudan önceki ilk iki RR aralığı arasındaki yüzde farkıdır.

$$TO = ((RR1 + RR2) - (RR-2 + RR-1)) / (RR-2 + RR-1) * 100$$

- **Türbülans eğimi(Turbulence slope):** Ortalama kalp hızı takogramında birbirini takip eden beş ölçüm noktasındaki en dik lineer regresyon doğrusudur (msn/RR aralığı).

şeklinde tanımlanabilir. Bu parametreler görsel şekilde aşağıdaki şekilde ifade edilebilir.



Şekil 4. Kalp Hızı türbülansı (Papaioannou VE. Heart Rate Variability, Baroreflex Function and Heart Rate

Turbulence: Possible Origin and Implications. Hellenic J Cardiol 2007;48: 278-289'den alınmıştır).

TB'nin <0 olması ventriküler erken sistol sonrası sinüs hızlanmasını ifade eder. TB'nin ≥ 0 olması anormal olarak kabul edilir. Yine TE'nin >2.5 olması da kalp hızının hemodinamik değişikliklere 'dinamik' cevap verebildiğini gösterir ve ≤ 2.5 değeri cevapta küntlüğü, diğer bir ifade ile otonomik disfonksiyonu ifade eder (121).

EMIAT, ATRAMI gibi büyük çalışmalarda kalp hızı türbülansının mortalite prediktörü olduğu, kardiyak arrestlerle anlamlı bir ilişki sergilediği gösterilmiştir (122, 123). Yine kalp yetmezliğinde, myokard enfarktüsü sonrasında kalp hızı türbülansının mortalite prediktörü olduğu gösterilmiştir (124, 125). Yapılan bir çalışmada diyabetli hastalarda kalp hızı türbülansının kardiyak otonomik disfonksiyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir (126).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Kardiyoloji ve Endokrinoloji Bölümlerine başvuran Tip 2 DM tanısı olup, çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar alındı. 100 tane diyabetik hasta ile kontrol grubunu oluşturmak üzere 42 sağlam erişkin çalışmaya dahil edildi. Diyabetik grup oral antidiyabetik ilaç ile takipli grup (n=67) ve insülin ile takipli grup (n=33) olmak üzere ikiye ayrıldı. Hastalardan en az sekiz saat açlık sonrasında açlık kan şekeri, biyokimya paneli, hemogram, lipit profili, HbA1C düzeylerine bakıldı ve ADMA düzeyi çalışılmak üzere 5 mL kan örneği alındı. Diyabetik hastalardan ayrıca tokluk kan şekeri istendi. ADMA için alınan kanlar, 3000 devir/dk hızında beş dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve -20 °C'nin altında dondurularak saklandı. Serum ADMA düzeyleri 'İmmun diagnostik' firmasının ELISA kitleri ile çalışıldı Hastaların boy ve kilo ölçümleri yapılarak vücut kitle indeksleri hesaplandı. Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlanma kriterleri aşağıda sunulmuştur.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

-Tip 2 Diyabetes Mellitus

->20 yaş ve <80 yaş

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

-Dökümente koroner arter hastalığı

- Kalp yetmezliği öyküsü (sistolik veya diastolik)
- Orta veya ciddi kalp kapağı hastalığı öyküsü
- Aritmi öyküsü (atriyal fibrilasyon, paroksizmal atriyal taşikardiler vb.) veya kalıcı kalp pili taşıyan hastalar
- Aktif enfeksiyon varlığı
- Romatolojik hastalıklar
- Tüm maligniteler
- Diğer endokrinolojik hastalıklar (ör: hipotiroidi, hipertiroidi, Cushing sendromu vb.)
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- Obstrüktif uyku apne sendromu.

Hastaların kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı türbölansını değerlendirmek amacıyla, 3 kanallı dijital cihaz (Del Mar Reynolds Medical Ltd, Hertford, UK) ile 24 saatlik Holter EKG kayıtları yapıldı. Kayıt süresi 18 saatten fazla olan veriler, deneyimli bir kardiyolog tarafından değerlendirildi. Parazitli kayıtlar silindi ve kalp hızı değişkenliği ile kayıt süresince en az bir ventriküler erken sistölü olan hastalarda kalp hızı türbölansı hesaplandı.

Kalp hızı değişkenliği zaman alanında yapıldı ve aşığıdaki parametreler hesap-

lanarak çalışmada kullanıldı:

-SDNN

-SDANN

-SDNNi

-RMSSD

-Triangüler indeks

Kalp hızı türbülansı parametleri olarak türbülans başlangıcı (TB) ve türbülans eğimi (TE) alındı.

Çalışma lokal etik kurulunca onaylandı.

3.1 İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen verileri değerlendirmek üzere SPSS istatistik programı (Statistical Package for the Social Sciences program for windows 15.0, Chicago, IL, USA) kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov- Smirnov testi ile değerlendirildi. Devamlı değişkenlerin analizi için, normal dağılımı olanlarda independent t-test, normal dağılımı olmayanlarda Mann–Whitney U testi ve kategorik değişkenler için χ^2 testi kullanıldı. Korelasyon analizleri için Pearson korelasyon katsayısı kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 142 birey alındı. Bu bireylerin 67'si oral antidiyabetik kullanan diyabetik hasta (DM-OAD), 33'ü insülin kullanan diyabetik hasta (DM-İnsülin) idi. 42 birey de kontrol grubu oluşturmak üzere çalışmaya dahil edildi.

	DM-OAD	DM-İnsülin	Kontrol	p değeri
Hasta sayısı	67	33	42	
Yaş (yıl)	54.6±7.8	51.6±8.8	52.8±6.2	AD
Kadın	38	18	23	AD
DM süresi	4.6±3.1	6.0±3.1	-	0.046
VKİ (kg/m ²)	25.8±6.8	25.2±2.9	21.8±6.5	0.04
Hipertansiyon (%)	59.7	60.6	50	AD
Sigara	17	14	13	AD
Hb (g/dl)	14.0	13.8	13.3	AD
Krt (mg/dl)	0.8	0.8	0.7	AD
Tot. Kolesterol (mg/dl)	192	187	181	AD
HDL (mg/dl)	45	42	47	AD
LDL (mg/dl)	115	112	110	AD
TG (mg/dl)	176	162	106	0.01
AKŞ (mg/dl)	141	158	90	<0.01
PPKŞ (mg/dl)	178	228	-	0.08
HbA1c (%)	6.4	7.2	-	0.015

Tablo 1. Hastaların bazal özellikleri (VKİ: Vücut kitle indeksi, Hb: Hemoglobin, krt: kreatinin, Tot.

Kolesterol: Total kolesterol, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, TG: Trigliserid, AKŞ:

Açlık kan şekeri, PPKŞ: Post prandiyal kan şekeri, AD: Anlamsız değer: p>0.05).

Grupların bazal özellikleri tablo 1’de özetlendi. DM-OAD grubunda hastaların yaş ortalaması 54.6 iken, DM-İnsülin grubunun yaş ortalaması 51.6 ve kontrol

grubunun yaş ortalaması 52.8 idi ($p>0.05$). DM-OAD grubunun %56.7'si, DM-İnsülin grubunun %54.5'i, kontrol grubunun %54.7'si kadındı ve gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Ortalama diyabet süresi oral antidiyabetik kullanan grupta ortalama 4.6 yıl iken bu süre insülin kullanan diyabetli grupta 6.0 yıl idi ($p=0.046$). Vücut kitle indeksi diyabetik hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek idi (25.8 ± 6.8 , 25.2 ± 2.9 , 21.8 ± 6.5 , $p=0.04$). Hipertansiyon oranları gruplarda benzerdi (%59.7, %60.6, %50, $p>0.05$). Sigara kullanma oranları arasında da gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Laboratuvar parametrelerine bakıldığında, hastaların hemoglobin ve kreatinin düzeyleri benzerdi ($p>0.05$). Lipit profilinde total kolesterol, LDL ve HDL düzeyleri gruplar arasında benzerdi. Trigliserid düzeyleri ise her iki diyabet grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti (176, 162, 106, $p=0.01$). Tokluk kan şekerleri, oral antidiyabetik kullanan diyabetik hasta grubuyla insülin kullanan diyabetik hasta grubunda benzerdi ($p=0.08$). HbA1c değeri ise insülin kullanan diyabetik hasta grubunda, oral antidiyabetik kullanan hasta grubuna göre yüksek idi (DM-OAD: 6.4, DM-İnsülin: 7.2, $p=0.015$).

Hastaların kullandığı antidiyabetik dışı ilaçlar tablo 2'te verildi. Hastaların kullandığı antihipertansifler gruplar arasında benzerdi ($p>0.05$). Antihiperlipidemik ilaç kullanan kişi oranı ise, diyabetik hasta gruplarında kontrol grubuna göre belirgin

olarak daha fazla idi (%32.8, %24.2, %2.3, p=0.01).

İlaç	DM-OAD	DM-İnsülin	Kontrol	p değeri
ACEI (%)	20.8	33.3	16.6	AD
ARB (%)	34.3	21.2	26.1	AD
BB (%)	14.9	12.1	11.9	AD
KKB (%)	14.9	12.2	11.8	AD
ASA (%)	19.4	21.2	11.9	AD
AntiHPL (%)	32.8	24.2	2.3	0.01

Tablo 2. Antidiyabetik ilaçların gruplara göre dağılımı (ACEI: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, ARB: Anjiyotensin reseptör blokörleri, BB: β -blokörler, KKB: Kalsiyum kanal blokörleri, ASA: Asetilsalisilik asit, AntiHPL: Antihiperlipidemik ilaçlar, AD: Anlamsız değer: p>0.05).

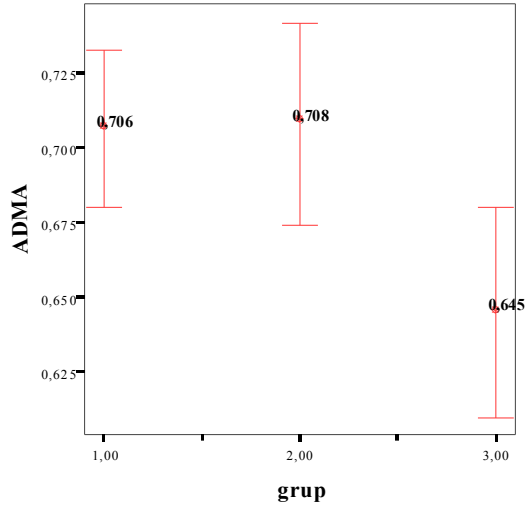
Kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı türbülansı parametrelerinin gruplara göre dağılımı tablo 3'te verildi. Diyabetik grupta kalp hızı değişkenliği kontrol grubuna göre belirgin olarak azalmıştı. Oral antidiyabetik ilaç kullanan diyabetik hasta grubu ile insülin kullanan diyabetik hasta grupları arasında ise kalp hızı değişkenliği parametreleri arasında fark yoktu. Kalp hızı türbülansı parametrelerinden türbülans başlangıcı değerlerinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (-0.0095, -0.0107, -0.0135, p=0.8). Türbülans eğimi ise insülin kullanan diyabetik

hasta grubunda, kontrol grubuna göre azalmıştı (4.6 ± 3 , 7.3 ± 5 , $p=0.017$). Oral antidiyabetik kullanan grupta ise türbülans eğimi değerleri, kontrol grubu ve insülin kullanan diyabetik grupla benzerdi. (6.1 ± 4 , 4.6 ± 3 , 7.3 ± 5 , $p=0.057$).

	DM-OAD	DM-İnsülin	Kontrol	p değeri
SDNN	119±27	103±27	130±30	<0.01
SDNNi	43±11	37±11	48±12	0.001
SDANN	110±27	96±27	121±30	0.001
RMSDD	42±25	33±18	67±20	0.001
Triangüler indeks	42±35	33±27	67±31	0.001
TB (%)	-0.0095	-0.0107	-0.0135	0.800
TE (ms/rri)	6.1±4	4.6±3	7.3±5	0.057

Tablo 3. Diyabetik olan ve olmayan gruplarda kalp hızı değişkenliği ile kalp hızı türbülansı (DM-OAD: Oral antidiyabetik ilaç kullanan diyabetik hastalar, DM-İnsülin: İnsülin kullanan diyabetik hastalar).

Serum ADMA düzeylerine bakıldığında ise değerlerin diyabetik grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü (0.7 ± 0.09 , 0.7 ± 0.1 , 0.64 ± 0.1 , $p=0.007$) (Şekil 5). Oral antidiyabetik kullanan grupla insülin kullanan grup arasında ise istatistiki olarak anlamlı bir fark izlenmedi (0.7 ± 0.09 , 0.7 ± 0.1 , $p=0.9$).



Şekil 5. Serum ADMA düzeyleri (μmol/L) (grup 1: DM-OAD, grup 2: DM-İnsülin, grup 3: Kontrol grubu).

Diyabet yılı ve vücut kitle indeksi ile ADMA, kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı türbülansı parametreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında (Tablo 4), vücut kitle indeksi ile ADMA arasında ve diyabet yılı ile kalp hızı değişkenliği parametreleri arasında anlamlı korelasyon olduğu görüldü. Vücut kitle indeksi arttıkça serum ADMA düzeylerinin de arttığı görüldü. Vücut kitle indeksi ile kalp hızı değişkenliği parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Diyabet süresi ile ADMA düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmazken, diyabet süresi arttıkça kalp hızı değişkenliği parametrelerinin istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde azaldığı

görüldü. Kalp hızı türbülansı ile hem diyabet yılı ve hem de vücut kitle indeksi arasında anlamlı bir korelasyon izlenmedi.

	ADMA	SDNN	SDNNi	SDANN	RMSDD	Ti	TB	TE
VKİ (kg/m²)	r:0.566* p<0.01	r:0.055 p=0.683	r:-0.003 p=0.982	r:0.029 p=0.831	r:-0.033 p=0.808	r:0.125 p=0.350	r:0.112 p=0.429	r:-0.221 p=0.116
DM süresi (yıl)	r:-0.248 p=0.123	r:-0.728* p<0.01	r:-0.763* p<0.01	r:-0.682* p<0.01	r:-0.462* p<0.01	r:-0.717* p<0.01	r:-0.028 p=0.868	r:-0.216 p=0.193

Tablo 4. Vücut kitle indeksi ve diyabet yılı ile ADMA, kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı türbülansı arasındaki ilişki (VKİ: Vücut kitle indeksi) (*Korelasyon 0.01 seviyesinde anlamlı [iki uçlu]).

Kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı türbülansı parametreleri ile ADMA arasında hem her iki diyabetik hasta grubunda hem de kontrol grubunda anlamlı bir ilişki gösterilmedi (Tablo 5). Antihipertansif ilaç kullanmayan kişilerin oluşturduğu alt grupta korelasyon analizi yapıldığında, kontrol grubunda türbülans eğimi ile serum ADMA düzeyleri arasında negatif korelasyon dışında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 6).

		SDNN	SDNNi	SDANN	RMSDD	Tİ	TB	TE
ADMA	<i>Kontrol</i>	r=0.049	r=0.063	r=0.016	r=0.075	r=0.005	r=0.238	r=-0.168
	<i>n=42</i>	p=0.75	p=0.69	p=0.92	p=0.64	p=0.97	p=0.17	p=0.343
	<i>DM-OAD</i>	r=0.151	r=0.106	r=0.158	r=0.070	r=0.069	r=0.122	r=0.125
	<i>n=67</i>	p=0.22	p=0.39	p=0.20	p=0.57	p=0.581	p=0.35	p=0.33
	<i>DM-İnsülin</i>	r=0.218	r=-0.013	r=0.236	r=0.206	r=0.132	r=-0.011	r=-0.297
	<i>n=33</i>	p=0.22	p=0.94	p=0.18	p=0.25	p=0.46	p=0.95	p=0.09

Tablo 5. ADMA ile kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı türbülansı arasındaki ilişki

(DM-OAD: Oral antidiyabetik kullanan diyabetik hasta grubu, DM-İnsülin: İnsülin kullanan diyabetik hasta grubu).

		SDNN	SDNNi	SDANN	RMSDD	Tİ	TB	TE
ADMA	<i>Kontrol</i>	r=-0.058	r=-0.071	r=-0.044	r=0.039	r=-0.281	r=0.07	r=-0.589 *
	<i>n=42</i>	p=0.81	p=0.78	p=0.86	p=0.87	p=0.25	p=0.81	p=0.027
	<i>DM-OAD</i>	r=0.022	r=-0.153	r=0.073	r=-0.199	r=0.104	r=0.141	r=0.030
	<i>n=67</i>	p=0.91	p=0.44	p=0.71	p=0.31	p=0.60	p=0.50	p=0.88
	<i>DM-İnsülin</i>	r=0.135	r=0.118	r=0.128	r=0.436	r=0.01	r=-0.157	r=-0.205
	<i>n=33</i>	p=0.65	p=0.70	p=0.67	p=0.13	p=0.97	p=0.60	p=0.50

Tablo 6. Antihipertansif ilaç kullanmayan kişilerde ADMA ile kalp hızı değişkenliği

ve kalp hızı türbülansı arasındaki ilişki (DM-OAD: Oral antidiyabetik kullanan diyabetik hasta grubu, DM-İnsülin: İnsülin kullanan diyabetik hasta grubu).

Gruplar antihipertansif ilaç kullanan ve kullanmayan şeklinde ikiye ayrılıp değerlendirildiğinde; serum ADMA düzeylerinin tüm bireylerde, diyabetik hastalarda ve kontrol grubunda antihipertansif ilaç kullanım durumuna göre farklılık göstermediği görüldü ($p>0.05$) (Tablo7).

Antihipertansif ilaç kullanımı				
		<i>Var</i>	<i>Yok</i>	p değeri
ADMA ($\mu\text{mol/L}$)	<i>Tüm hastalar</i> <i>n=142</i>	0.69	0.68	0.7
	<i>DM</i> <i>n=100</i>	0.70	0.71	0.6
	<i>Kontrol</i> <i>n=42</i>	0.62	0.66	0.2

Tablo 7. Antihipertansif ilaç kullanımına göre serum ADMA düzeyleri (DM: Diyabetik hasta grubu)

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bizim bu çalışmadaki amacımız; tip 2 DM’li hastalarda endotel disfonksiyonu belirteci olarak kabul gören serum ADMA düzeyleri ile otonomik disfonksiyon arasında ilişki olup olmadığını göstermek idi. Yaptığımız çalışmada, otonomik disfonksiyon göstergesi olarak alınan kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı türbülansı parametreleri ile serum ADMA düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gösterildi.

Çalışmamızda; diyabetik hastalarda zaman alanında incelenen kalp hızı değişkenliği parametrelerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük olduğu görüldü. Artan diyabet süresi ile de kalp hızı değişkenliğinin azaldığı gösterildi. Bu veriler bizim çalışma grubumuzda da diyabetik hastalarda otonomik disfonksiyonun diyabetik olmayan kontrol grubuna göre daha fazla olduğuna işaret etmektedir. Dökümente koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı gibi yüksek risk faktörlerine sahip olmayan, nispeten düşük riskli sayılabilecek asemptomatik diyabetik hastalardan oluşan çalışma grubumuzda bile kontrol grubuna göre kalp hızı değişkenliğinin azaldığı ve otonomik disfonksiyonun bu hasta grubunda da olabileceği görülmüştür.

Çalışmamızın bu sonucu daha önce yapılan diğer çalışmalar ile de uyumlu idi. Bozulmuş glukoz toleransı ve diabetes mellitus ile kalp hızı değişkenliğinde

azalmanın olduğu bilinmektedir (127). Ziegler ve arkadaşları, diyabetik hastalarda kalp hızı değışkenliği ile değlendirdikleri otonomik disfonksiyonun sık olduğunu, tip 1 diyabetli hastalarda % 25.3 ve tip 2 diyabetlilerde %34.3'e varan prevelans oranları bildirmişlerdir (128). Yine Min ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, metabolik sendromu olan 1041 hastayı incelemişler ve diyabet ile kalp hızı değışkenliği parametreleri arasında negatif korelasyon olduğunu göstermişlerdir (129). 2359 metabolik sendromlu hastanın incelendiği ARIC çalışmasında yapılan analizlerde de diyabet ile azalmış kalp hızı değışkenliği arasında bağımsız ilişki olduğu gösterilmiştir (130).

Çalışmamızda, serum ADMA düzeylerinin, hem oral antidiyabetik kullanan diyabetik hastalarda, hem de insülin kullanan diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterildi. Oral antidiyabetik kullanan diyabetik hastalarla insülin kullanan diyabetik hastalar arasında serum ADMA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ayrıca diyabet yılı ile serum ADMA düzeyleri arasında da ilişki yoktu. Buna karşılık artmış vücut kitle indeksinin de serum ADMA düzeyleri ile pozitif şekilde korele olduğu gösterildi.

Endojen nitrik oksit sentaz inhibitörü olan ADMA endotel disfonksiyonunun önemli bir belirteçidir. Yapılan çalışmalarda ADMA'nın endotel disfonksiyonunun temel teşkil ettiği ateroskleroz ve myokard enfarktüsü, inme gibi diyabetin makrovasküler komplikasyonları için prediktif değerinin olduğu bildirilmektedir (88, 89, 131). Diyabetik hastalarda endotel disfonksiyonunun daha sık olduğu

bilinmektedir ve bu hasta grubunda serum ADMA düzeylerinin diyabetik olmayan bireylere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (86, 92). Altınova ve arkadaşları, 40 tip 1 diyabetli hastayı ve sağlıklı 35 kişiyi kapsayan çalışmalarında henüz diyabetin komplikasyonları gelişmeden önce de diyabetik hastalarda serum ADMA düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da diyabetin süresinden bağımsız olarak serum ADMA düzeylerinin yüksek bulunması, bu olayın diyabet sürecinde erken gelişen bir bulgu olduğunu desteklemektedir. Bu açıdan ADMA vasküler sağlığın önemli bir belirteci olarak karşımıza çıkmaktadır.

İnsülinin serum ADMA düzeylerini azaltabileceği ile ilgili bazı yayınlar bulunmakla beraber, bu ilişkinin sebep sonuç ilişkisi mi olduğu henüz net değildir (86, 93, 132). Bizim çalışmamızda ise insülin kullanan diyabetik hasta grubundaki serum ADMA düzeyleri, insülin kullanmayan diyabetik gruba benzer, kontrol grubundan ise yüksekti. Ancak özellikle insülin kullanan hasta sayımızın az olması yanıltıcı sonuçlara yol açmış olabilir.

Çalışmamızda diyabet süresi ile serum ADMA düzeyleri arasında belirgin bir korelasyon gösterilmemekle beraber, diyabet süresi ile kalp hızı değişkenliği parametreleri arasında belirgin ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Diyabet süresinin uzamasıyla kalp hızı değişkenliği parametrelerinde azalma olduğu daha önce yapılan bir çalışmada da (126) saptanmış, çalışmanın bu sonucu bizim çalışmamızla uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda diyabetik hastalarla kontrol grubu hastaları arasında kalp hızı türbülansı parametreleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu sonucu açıklayabilecek çeşitli nedenler vardır. Bunlardan birincisi kalp hızı türbülansı, kalp hızı değişkenliği kadar ayrıntılı incelenmemiş, bu konu hakkındaki çalışmalar kalp hızı değişkenliğine göre oldukça sınırlı kalmıştır. Kalp hızı türbülansının bozulmasının otonomik disfonksiyonun hangi safhasında meydana geldiği henüz tam olarak bilinmemektedir. Yapılan bir çalışmada, türbülans başlangıcının kardiyak otonomik disfonksiyonu olan diyabetik hastalarda, kardiyak otonomik disfonksiyonu olmayan diyabetik hastalarla benzerlik gösterdiği, türbülans eğiminin ise kardiyak otonomik disfonksiyonu olan grupta daha düşük olduğu saptanmıştır (126). Bu noktada, kardiyak otonomik fonksiyondaki bozulmanın belirli bir noktayı aşması halinde, bunun yansımalarının kalp hızı türbülansı parametrelerine yansıyabileceği akla gelmektedir. Bizim hasta grubumuz nispeten stabil seyreden ve diyabetik komplikasyonları ciddi olmayan hastalardan seçildiğinden, kalp hızı türbülans parametrelerini normal grupla kıyas ettiğimizde farklı bulmamış olabiliriz. Kalp hızı türbülansının diyabetin daha ileri evrelerinde mi bozulduğu, yapılacak daha geniş ve bu amaca yönelik dizayn edilen çalışmalarla aydınlatılabilir.

Yapılan bazı çalışmalarda, nitrik oksit sentezinin inhibisyonu ile sempatik sinir sistemi mediatörü olan norepinefrin arasında ilişki olabileceği gösterilmiştir. Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında yapılan bir çalışmada, plazma norepinefrin düzeyleri ile serum ADMA düzeyleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (25). Aynı

çalışmada bu ilişkinin yaş, cinsiyet, serum albumin düzeyleri, arteriyel kan basıncı ve antihipertansif tedavi, dializ süresi ve diabetes mellitus varlığından bağımsız olduğu gösterilmiştir. Canlı farelerde yapılan başka bir çalışmada, N-nitro-L-arjinin metil ester (L-NAME) veya ADMA gibi endojen nitrik oksit sentaz inhibitörlerinin artmış sempatik nöral aktiviteye neden olduğu gösterilmiştir. Bu veriler serum ADMA düzeyi ile otonomik disfonksiyon arasında ilişki olabileceğini desteklemektedir. ARIC çalışmasının verileri de ateroskleroz ile kalp hızı değişkenliği arasında ilişki olduğunu göstermektedir (134). Karotis aterosklerozu ile azalmış kalp hızı değişkenliği de Gautier ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gösterilmiştir (135). ADMA endotel disfonksiyonunun ve aterosklerozun göstergesi olduğundan, kalp hızı değişkenliği ile ilişkisi olabileceği düşünülmüş ve çalışmamızda bu ilişki araştırılmış, ancak komplikasyonsuz tip 2 DM’li hasta grubumuzda serum ADMA düzeyleri ile otonomik disfonksiyon parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Serbest oksijen radikalleri de DM’de NO’dan peroksinitrit gibi serbest oksijen radikalleri oluşumuna yol açmaktadır. Bu serbest radikaller de otonomik disfonksiyonun bir nedeni olabilir. Yani bizim çalışmamızda görüldüğü şekilde serum ADMA düzeyleri ile otonomik disfonksiyon arasında anlamlı bir ilişki olmasa da bu, endotel disfonksiyonu ile otonomik disfonksiyon arasında ilişki olmadığı anlamına gelmeyebilir.

Schwarz ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada fare kalplerindeki sempatik sinirlerden norepinefrin salınımının nitrik oksitten etkilenip etkilenmediğini

incelemişlerdir (26). Nitrik oksit sentaz inhibitörleri olarak N^G -nitro-L-arjinin (L-NNA) ve N^G -metil-L-arjinin kullanılmışlar ve her iki nitrik oksit sentaz inhibitörünün de farelerde norepinefrin düzeylerinde artışa yol açtığını belirtmişlerdir. Aynı çalışmada endojen ve ekzojen nitrik oksitin, sempatik sinir hücrelerinden norepinefrin salınımını azalttığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada, endotelial nitrik oksitin inhibisyonuyla beraber kardiyak kontraktilite ve kalp ritminde önemli bir değişikliğin olmadığı görülmüştür. Bu veriler bizim çalışmamızın verileriyle beraber değerlendirildiğinde, nitrik oksitin norepinefrin düzeyleri ile ilişkili olabileceği, ancak bu ilişkinin daha çok otokrin (NO sempatik sinirlerde atipik bir kotransmitter olabilir) veya parakrin (NO sempatik sinirlere komşu nitrejik sinir kaynaklı olabilir) (26) seviyede olduğu ve nitrik oksit ile kalp ritmi arasında direkt bir ilişki olmadığı ileri sürülebilir. Çalışmamızda ADMA ile kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı türbülansı arasında ilişki izlenmemesi de bu çalışmanın sonuçlarına dayanılarak açıklanabilir. Yani diyabetik hastalarda yükselen serum ADMA düzeyleri norepinefrin düzeylerini arttırsa bile kalp ritmini etkilemeyebilir. Biz çalışmamızda norepinefrin düzeylerine bakmadığımız için bu konuda kesin bir yorum yapamamak da norepinefrinin reseptör düzeyinde etkisiz kalması ve otonomik fonksiyonları değiştirmekte belirleyici olmaması söz konusu olabilir.

Renin anjiyotensin aldosteron sistemini bloke eden ilaçlar gibi bazı antihipertansif ilaçların, serum ADMA düzeylerini azaltabileceği ile ilgili bazı veriler vardır (77). Bu bilgi akla bu ilaçların ADMA-kalp hızı değişkenliği/kalp hızı

türbülansı ilişkisini bozabileceği veya doğru yansıtmayabileceğini getirebilir. Ancak antihipertansif ilaç kullanan hastalar dışlandığında da, yapılan analizde serum ADMA düzeyleri ile kalp hızı değişkenliği/kalp hızı türbülansı parametreleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gösterilmiştir. Antihipertansif ilaç kullanımına göre bireyler iki gruba ayrıldığında da gruplar arasında serum ADMA düzeyleri açısından fark olmadığı izlenmiştir. ADMA düzeyi arttıkça kan basıncının arttığı ve ADMA'nın hipertansiyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir (136). Ancak günümüzde diyabetik hastalarda özellikle renin anjiyotensin inhibitörleri sadece kan basıncını düşürmek için değil, diyabetik nefropati profilaksisi nedeniyle de verilebilmektedir. Biz çalışmamızda antihipertansif ilaç kullanan ve kullanmayan gruplar arasında ADMA düzeyleri açısından bu nedenle anlamlı bir fark bulmamış olabiliriz.

Statin grubu antihiperlipidemik ilaç kullanımı ile serum ADMA düzeyleri arasındaki ilişki net değildir. Yapılan birçok çalışmada statin tedavisinin serum ADMA düzeylerini azaltmadığı gösterilmekle beraber, bunun tersini gösteren veriler de bulunmaktadır (137, 138, 139, 140, 141). Statinlerin ADMA düzeylerini antioksidan etkilerinden dolayı azaltması beklenirken bunu neden yapmadığı ilginçtir. Ancak statinlerin insülin direncini arttırdığı ve hatta yeni diyabet gelişime yol açabileceği göz önünde tutulursa, statinlerin ADMA düzeylerini azaltmayacağı söylenebilir (142, 143, 144). Bizim çalışmamızda da statin kullanan hastalar olmasına ve diyabetik grupta statin kullanımı fazla olmasına rağmen ADMA düzeyleri, diyabetik gruplarda kontrol grubundan daha yüksek çıkmıştır.

Sonuç olarak; diyabetik hastalar daha yüksek serum ADMA düzeylerine sahiptir ve bu hasta grubunda kalp hızı değişkenliği azalmıştır. Ancak ADMA düzeyleri ile kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı türbülansı parametreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

5.1 Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmaya alınan katılımcı sayısının azlığı çalışmanın kısıtlılığı olarak sayılabilir. Ayrıca serum ADMA düzeyleri ile otonomik disfonksiyon arasındaki ilişkiye bakmak için makrovasküler komplikasyon gelişmiş ayrı bir diyabetik grup oluşturulabilirdi. Böylece komplikasyon gelişmiş ve komplikasyon gelişmemiş diyabetik hastalarda ADMA ile otonomik disfonksiyon ilişkisini irdelemek mümkün olabilirdi.

Her ne kadar antihipertansif ilaç kullanmayan kişileri kapsayan alt grup analizi yapılsa da bu gruptaki hasta sayısının az olması bir eksikliktir. Diyabetes mellitus ve hipertansiyonun sıklıkla beraber seyretmesi ve DM’de antihipertansif ilaca başlama sınırının 130/85 mmHg olması nedeniyle yeterli sayı içeren antihipertansif ilaç kullanmayan bir grup oluşturmak mümkün olamamıştır. Ancak her iki grubun serum ADMA düzeyleri arasında fark olmaması bu eksikliği giderebilir.

Norepinefrin düzeylerine bakılmamış olması da çalışmamızın kısıtlılıkları arasında sayılabilir.

ÖZET

Amaç: Diabetes Mellitus toplumda yaygın prevelansa sahip bir hastalıktır. Endotel disfonksiyonu ve otonomik disfonksiyon bu hastalığın morbidite ve mortalitesinin altında yatan önemli nedenlerdendir. Bizim bu çalışmadaki amacımız endotel disfonksiyonu belirteci olarak kabul gören asimetrik dimetil arjinin ile otonomik disfonksiyon belirteci olarak kabul gören kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı türbülansı parametreleri arasında ilişki olup olmadığını incelemektir.

Yöntem: Çalışmaya Kardiyoloji ve Endokrinoloji Bölümlerine başvuran diyabetik olan hastalar ve diyabetik olmayan bireyler alındı. Çalışmaya toplam 142 birey dahil edildi. Bunlardan 67'si oral antidiyabetik ilaç ile takipli diyabetik grubu, 33'ü insülin ile takipli diyabetik grubu, 42'si de kontrol grubunu oluşturdu. Hastalardan en az sekiz saat açlık sonrası, serum asimetrik dimetil arjinin seviyesi bakmak için kan örneği ile hemogram, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ile lipid profili görüldü. Otonomik fonksiyonları değerlendirmek üzere 24 saatlik Holter elektrokardiyografik inceleme yapıldı. Kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı türbülansı hesaplandı.

Bulgular: Her iki diyabet grubunda da kalp hızı değişkenliği parametreleri, kontrol grupla karşılaştırıldığında azalmış olarak bulundu ($p<0.05$). Gruplar arasında kalp hızı türbülansı parametrelerine bakıldığında, türbülans başlangıcı gruplar arasında farklılık göstermiyordu (-0.0095, -0.0107, -0.0135, $p=0.8$). Türbülans eğimi diyabetik

gruplarda kontrol grubuna göre azalmakla beraber, bu azalma istatistiki olarak anlamlı bir düzeye ulaşmıyordu (6.1 ± 4 , 4.6 ± 3 , 7.3 ± 5 , 0.057). Serum asimetric dimetil arjinin seviyeleri diyabetik gruplarda kontrol grubuna göre yüksek idi (0.706, 0.708, 0.645, $p=0.007$). Asimetrik dimetil arjinin düzeyleri diyabetik gruplar arasında farklılık göstermiyordu. Korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde serum asimetric dimetil arjinin seviyeleri ile kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı türbülansı parametreleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: Serum asimetric dimetil arjinin düzeyleri diyabetik hastalarda diyabetik olmayan bireylere göre artmıştır. Kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı türbülansı diyabetik hastalarda diyabetik olmayan bireylerle karşılaştırıldığında azalmıştır. Serum asimetric dimetil arjinin düzeyleri ile kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı türbülansı parametreleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

Anahtar kelimeler: Diabetes Mellitus, asimetric dimetil arjinin, kalp hızı değişkenliği, kalp hızı türbülansı.

SUMMARY

Objective: Diabetes Mellitus is a highly prevalent disease in community. Endothelial dysfunction and autonomic dysfunction are crucial reasons that underlie the morbidity and mortality of disease. Our aim in present study was to look for if any relationship exist between asymmetric dimethyl arginine which is widely accepted as a marker of endothelial dysfunction and heart rate variability and heart rate turbulence parameters which are accepted as marker of autonomic dysfunction.

Method: Diabetic patients and non-diabetic individuals admitted to Departments of Cardiology and Endocrinology were included in the study. Totally 142 individuals were admitted to study. 67 of these formed the group of diabetic patients followed up with oral antidiabetics, 33 patients formed the group of diabetic patients that followed up with insulin, and 42 individuals formed the control group. Blood samples were taken to evaluate serum asymmetric dimethyl arginine, hemogram, kidney and liver functions and lipid profile at least after eight hours of fasting. To evaluate autonomic functions 24 hour Holter electrocardiographic monitorization was performed. Heart rate variability and heart rate turbulence were calculated.

Results: In both of diabetic groups, heart rate variability parameters were reduced when compared to control group ($p < 0.05$). When heart rate turbulence parameters were evaluated, turbulence onset was not differing between groups (-0.0095, -0.0107,

-0.0135, $p=0.8$). Although turbulence slope was reduced in diabetic groups compared to control group, it did not reached to statistical significance (6.1 ± 4 , 4.6 ± 3 , 7.3 ± 5 , 0.057). Serum asymmetric dimetil arginin levels were higher in diabetic groups compared to control group (0.706, 0,708, 0,645, $p=0.007$). Asymmetric dimetil arginin levels were not differing between diabetic goups. When correlation analysis was performed, no statistically significant relationship was found between serum asymmetric dimetil arginin levels with heart rate variability and heart rate turbulence parameters.

Conclusion: Serum asymmetric dimetil arginin levels are increased in diabetic patients compared to non diabetic individuals. Heart rate variability and heart rate turbulence parameters are decreased in diabetic patients when they are compared with non diabetic individuals. Significant relationship between serum asymmetric dimetil arginine levels with heart rate variability and heart rate turbulence parameters couldn't be found.

Key words: Diabetes Mellitus, asymmetric dimetil arginine, heart rate variability, heart rate turbulence.

ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad: Ahmet Akyel

Doğum yeri ve tarihi: Midyat- 01/08/1982

Lise: Gaziantep Vehbi Dinçerler Fen Lisesi- 1997/2000

Üniversite: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (İngilizce)- 2000/2006

Asistanlık Eğitimi: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD- 2006/2011

Yayınlar

- 1- Kocaman SA, Sahinarslan A, Biberoglu G, Hasanoglu A, Akyel A, Timurkaynak T, Cengel A. Asymmetric dimethylarginine and coronary collateral vessel development. Coron Artery Dis. 2008 Nov;19(7):469-74.
- 2- Akyel A, Alsancak Y, Yayla C, Sahinarslan A, Ozdemir M. Acute inferior myocardial infarction with low atrial rhythm due to prophyphenazone. Kounis syndrome. Int J Cardiol. 2010 Jun 10.
- 3- Kocaman SA, Sahinarslan A, Akyel A, Timurkaynak T, Boyaci B, Cengel A. The association of circulating monocyte count with coronary collateral growth in patients with diabetes mellitus. Acta Diabetol. 2010 Mar;47(1):49-54.
- 4- Tanindi A, Cengel A, Akyel A, Akinci S. Relief of Angina Pectoris When Carrying Heavy Loads with the Left Hand in a Patient with Previous Coronary Artery Bypass Graft Operation Who Has Severe Exercise Angina: A Case Report. Clin Cardiol. 2010 Sep 15.
- 5- Tacoy G, Akyel A, Tavit Y, Cengel A. Patient with Takayasu arteritis presented as cardiogenic shock. Future Cardiol. 2010 Nov;6(6):889-93.

KAYNAKLAR

- 1-http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/en/ Erişim tarihi: 03-09-2010.
- 2- Narayan KM, Boyle JP, Geiss LS, Saaddine JB, Thompson TJ. Impact of recent increase in incidence on future diabetes burden: U.S., 2005–2050. *Diabetes Care* 2006;29: 2114–2116.
- 3-Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004 May;27(5): 1047-53.
- 4-Tierney EF, Geiss LS, Engelgau MM, Thompson TJ, Schaubert D, Shireley LA, Vukelic PJ, McDonough SL. Population-based estimates of mortality associated with diabetes: use of a death certificate check box in North Dakota. *Am J Public Health*. 2001 Jan;91(1):84-92.
- 5- Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, Cushman M, Inzucchi SE, Mukherjee D, Rosenson RS, Williams CD, Wilson PW, Kirkman MS; American Diabetes Association; American Heart Association; American College of Cardiology Foundation. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jun 22;55(25):2878-86.
- 6- Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Fact Sheet: General Information and National Estimates on Diabetes in the United States, 2007. Atlanta, Ga: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease

Control and Prevention; 2008.

7-Silva JA, Escobar A, Collins TJ, et al. Unstable angina: a comparison of angioscopic findings between diabetic and nondiabetic patients. *Circulation*. 1995;92: 1731–6.

8-Natarajan A, Zaman AG, Marshall SM. Platelet hyperactivity in type 2 diabetes: role of antiplatelet agents. *Diab Vasc Dis Res*. 2008;5: 138–44.

9-Reusch JE. Diabetes, microvascular complications, and cardiovascular complications: what is it about glucose? *J Clin Invest*. 2003;112: 986–8.

10- Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, Vita JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010 Mar;11(1):61-74.

11- Kinlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol*. 2001;12: 383–389.

12- Creager MA, Lüscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and Vascular Disease: Pathophysiology, Clinical Consequences, and Medical Therapy: Part I *Circulation* 2003;108: 1527-1532.

13- Napoli C, Ignarro LJ. Nitric oxide and atherosclerosis. *Nitric Oxide*. 2001;5: 88-97.

14- Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet*. 1992;339: 572-5.

- 15- L. Tarnow, P. Hovind, T. Teerlink, C.D. Stehouwer, H.H. Parving. Elevated plasma asymmetric dimethylarginine as a marker of cardiovascular morbidity in early diabetic nephropathy in type 1 diabetes, *Diabetes Care* 2004;27: 765–769
- 16- K. Krzyzanowska, F. Mittermayer, W. Krugluger, C. Schnack, M. Hofer, M. Wolzt, et al., Asymmetric dimethylarginine is associated with macrovascular disease and total homocysteine in patients with type 2 diabetes, *Atherosclerosis* 189 (2006): 236–240.
- 17- K. Krzyzanowska, F. Mittermayer, N. Shnawa, M. Hofer, J. Schnabler, Y. Etmüller, et al.: Asymmetrical dimethylarginine is related to renal function, chronic inflammation and macroangiopathy in patients with Type 2 diabetes and albuminuria, *Diabet Med.* 2007;81–86.
- 18- Wheeler SG, Ahroni JH, Boyko EJ: Prospective study of autonomic neuropathy as a predictor of mortality in patients with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;58: 131– 138.
- 19- Neil HAW, Thompson AV, John S, Mc- Carthy ST, Mann JI: Diabetic autonomic neuropathy: the prevalence of impaired heart rate variability in a geographically defined population. *Diabet Med* 1989;6: 20–24.
- 20- Zeigler D: The epidemiology of diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications* 1992;6: 49–57.
- 21- Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R: The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a

meta-analysis. *Diabetes Care* 2003;26: 1895–1901.

22- Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective.

Diabetes Care. 2010 Feb; 33(2): 434-41.

23- Camm AJ, Malik M, Bigger JT, Breithardt G, Cerutti S, Cohen RJ, et al; Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J* 1996;17: 354–381.

24- Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999; 353: 1390–1396.

25- Francesca M, Tripepi G, Maas R, Malatino L, Boger R, Zoccali C. Analysis of the Relationship between Norepinephrine and Asymmetric Dimethyl Arginine: Levels among Patients with End-Stage Renal Disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15: 435–441.

26- Schwarz P, Diem R, Dun NJ, Forstermann U. Endogenous and exogenous nitric oxide inhibits norepinephrine release from rat heart sympathetic nerves. *Circ Res* 1995;77: 841–848.

27- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* January 2010;33: S62-S69.

28- Diabetes Atlas 2000, International Diabetes Federation, Brussels IDF, July 2000.

29- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estim-

- ates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004 May;27(5): 1047-53.
- 30- Roger Gadsby. Epidemiology of diabetes. *Advanced Drug Delivery Reviews* 54 (2002) 1165–1172.
- 31- King H, Rewers M. Global estimates for prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in adults. *Diabetes Care*, 16 (1993) 157–177.
- 32- Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med*. 1995 Apr 1;122(7):481-6.
- 33- Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002 Sep;25(9): 1551-6.
- 34- Goldman. *Cecil Medicine*, 23. Edition, Saunders 2008, sayfa 1749.
- 35- Unger RH. Diabetic hyperglycemia: link to impaired glucose transport in pancreatic beta cells. *Science*. 1991 Mar 8;251(4998): 1200-5.
- 36- Patti ME, Corvera S. The role of mitochondria in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev*. 2010 Jun;31(3): 364-95.
- 37- Ghergherechi R, Tabrizi A. Prevalence of impaired glucose tolerance and insulin resistance among obese children and adolescents. *Ther Clin Risk Mana*. 2010 Jul 21;6: 345-9.
- 38- Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. *Lancet*. 2010 Jun 26;375(9733): 2267-77.
- 39- Pan DA, Lillioja S, Kriketos AD, et al. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. *Diabetes* 1997;46: 983–88.

- 40- NG Congdon, DS Friedman and T Lietman, Important causes of visual impairment in the world today, JAMA 2003;290: 2057–2060.
- 41- DS Fong, LP Aiello, FL Ferris 3rd and R Klein, Diabetic retinopathy, Diabetes Care 2004;27: 2540–2553.
- 42- Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. Lancet 2010 Jul 10;376(9735): 124-36.
- 43- JH Kempen, BJ O'Colmain and MC Leske et al., The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. Arch Ophthalmol 2004;122: 552–563.
- 44- Roy MS, Klein R, O'Colmain BJ, Klein BE, Moss SE, Kempen JH. The prevalence of diabetic retinopathy among adult type 1 diabetic persons in the United States. Arch Ophthalmol 2004;122: 546–551.
- 45- Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review, JAMA 298 (2007), 902–916.
- 46- Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH. American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. Diabetes Care. 2003;Jan; 26 Suppl 1:S94-8.
- 47- AACE Diabetes Mellitus Guidelines, Endocr Pract. 2007;13(Suppl 1).
- 48- Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329: 977–986.

- 49- UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ* 1998; 317: 703–713.
- 50- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345: 861–869.
- 51- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345: 851– 860.
- 52- Parving HH, Lehnert H, Brochner- Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345: 870–878.
- 53- Heerspink HL, Greene T, Lewis JB, et al. Effects of sulodexide in patients with type 2 diabetes and persistent albuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1946–1954.
- 54- Williams ME, Bolton WK, Khalifah RG, et al. Effects of pyridoxamine in combined phase 2 studies of patients with type 1 and type 2 diabetes and overt nephropathy. *Am J Nephrol* 2007;27: 605–614.
- 55- Tuttle KR, Bakris GL, Toto RD, et al. The effect of ruboxistaurin on nephropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28: 2686–2690.
- 56- Persson F, Rossing P, Schjoedt KJ, et al. Time course of the antiproteinuric and

antihypertensive effects of direct renin inhibition in type 2 diabetes. *Kidney Int* 2008;73: 1419–1425.

57- Mahmood D, Singh BK, Akhtar M. Diabetic neuropathy: therapies on the horizon. *J Pharm Pharmacol*. 2009 Sep;61(9):1137-45.

58- Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28(4), 956–962.

59- Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther*. 2008 Oct;120(1): 1-34.

60- Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 1992;326: 1250–1256.

61- Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J, Gordon A, Eisenhoffer J. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003,105(1–2), 71–78.

62- Sang CN, Booher S, Gilron I, Parada S, Max MB. Dextromethorphan and memantine in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: efficacy and dose-response trials. *Anesthesiology*, 2002; 96(5), 1053–1061.

63- Reusch JE, Draznin BB. Atherosclerosis in diabetes and insulin resistance. *Diabetes Obes Metab* 2007 Jul;9(4):455-63.

64- Michael J. Fowler. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes*. Volume 26, Number 2, 2008.

65- Nuzum DS, Merz T. Macrovascular Complications of Diabetes Mellitus. *Journal*

of Pharmacy Practice. Volume 22, Number 2, April 2009; 135-148.

66- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. National Diabetes Statistics Fact Sheet: General Information and National Estimates on Diabetes in the United States, 2005. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services, National Institute of Health; 2005.

67- Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229–234.

68- Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110: 227-239.

69- Kjaergaard SC, Hansen HH, Fog L, Bülow I, Christensen PD. In-hospital outcome for diabetic patients with acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *Scand Cardiovasc J* 1999;33: 166 –170.

70- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383–393.

71- Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11(1): 31–39.

72- Bugger H, Abel ED. Rodent models of diabetic cardiomyopathy. *Dis Model Mech*. 2009 Sep-Oct;2(9-10): 454-66.

73- Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, Vita JA. Endothelial dysfunction in diabet-

es mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010 Mar;11(1):61-74.

74- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288: 373–6.

75- Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84: 9265–9.

76- Stefano GB. Biomedical significance of nitric oxide. Medical Science International Co. Ltd, Warsaw-New York, 2003.

77- Beltowski J, Kedra A. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a target for pharmacotherapy. *Pharmacol Rep*. 2006 Mar-Apr;58(2): 159-78.

78- Tsao PS, McEvoy LM, Drexler H, Butcher EC, Cooke JP. Enhanced endothelial adhesiveness in hypercholesterolemia is attenuated by L-arginine. *Circulation*. 1994;89: 2176–218.

79- Böger RH, Bode-Böger SM, Kienke S, Nafe R, Stan AC, Frölich JC. Dietary L-arginine decreases myointimal cell proliferation and vascular leukocyte accumulation in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis*. 1998;136: 67–77.

80- Mügge A, Harrison DG. L-Arginine does not restore endothelial dysfunction in atherosclerotic rabbit aorta in vitro. *Blood Vessels*. 1991;28: 354–357.

81- Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet*. 1992;339(8793): 572-5.

82- Landim MBP, Casella Filho A, Chagas ACP. Asymmetric dimethylarginine

(ADMA) and endothelial dysfunction: implications for atherogenesis. *Clinics*. 2009 ;64(5): 471-8.

83- Wada K, Inoue K, Hagiwara M. Identification of methylated proteins by protein arginine N-methyltransferase 1, PRMT 1, with a new expression cloning strategy. *Biochim Biophys Acta*. 2002;1591: 1-10.

84- Krzyzanowska K, Mittermayer F, Wolzt M, Schernthaner G. ADMA, cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008 Dec 15;82 Suppl 2:S122-6.

85- Leiper J, Nandi M, Torondel B, Murray-Rust J, Malaki M, O'Hara B et al. Disruption of methylarginine metabolism impairs vascular homeostasis. *Nat Med*. 2007;13: 198–203.

86- Anderssohn M, Schwedhelm E, Lüneburg N, Vasan RS, Böger RH. Asymmetric dimethylarginine as a mediator of vascular dysfunction and a marker of cardiovascular disease and mortality: an intriguing interaction with diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res*. 2010 Apr;7(2): 105-18.

87- Dayoub H, Achan V, Adimoolam S, Jacobi J, Stuehlinger MC, Wang BY, Tsao PS, Kimoto M, Vallance P, Patterson AJ, Cooke JP. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase regulates nitric oxide synthesis: genetic and physiological evidence. *Circulation*. 2003;108: 3042–7.

88- Schulze F, Lenzen H, Hanefeld C, Bartling A, Osterziel KJ, Goudeva L, et al. Asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor for coronary heart disease: results from the multicenter Coronary Artery Risk Determination investigating the influence of ADMA concentration (CARDIAC) study. *Am Heart J*.

2006;152(3): 493.e1- 8.

89- Krempl TK, Kähler J, Maas R, Silberhorn L, Meinertz T, Böger RH. Elevation of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in patients with unstable angina and recurrent cardiovascular events. *Eur Heart J* 2005;26: 1846–51.

90- Weil J, Schulz K, Schüler H, Schwedhelm E, Graf T, Boger RH, et al. Elevated plasma level of asymmetric dimethylarginine (ADMA) is a predictor of total mortality in patients presenting with acute myocardial infarction. *Circulation* 2008;118:S1103.

91- Lu TM, Ding YA, Lin SJ, Lee WS, Tai HC. Plasma levels of asymmetrical dimethylarginine and adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2003;24: 1912–9.

92- Altinova AE, Arslan M, Sepici-Dincel A, Akturk M, Altan N, Toruner FB . Uncomplicated type 1 diabetes is associated with increased asymmetric dimethylarginine concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92: 1881–5.

93- Marcovecchio ML, Widmer B, Dunger DB, Dalton RN. Effect of acute variations of insulin and glucose on plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in young people with type 1 diabetes. *Clin Sci* 2008;115: 361–9.

94- Böger RH, Maas R, Schulze F, Schwedhelm E. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a prospective marker of cardiovascular disease and mortality--an update on patient populations with a wide range of cardiovascular risk. *Pharmacol Res.* 2009 Dec;60(6):481-7.

95- Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation.* 2007 Jan 23;115(3): 387-97.

- 96- Rolim LC, Sá JR, Chacra AR, Dib SA. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: risk factors, clinical impact and early diagnosis. *Arq Bras Cardiol.* 2008 Apr;90(4): e24-31.
- 97- Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care.* 2010 Feb;33(2): 434-41.
- 98- Pacher P, Liaudet L, Soriano FG, Mabley JG, Szabó E, Szabó C. The role of poly(ADP-ribose) polymerase activation in the development of myocardial and endothelial dysfunction in diabetes. *Diabetes* 2002;51: 514– 521.
- 99- Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26: 1553– 1579.
- 100- Ewing DJ, Clarke BF. Diabetic autonomic neuropathy: present insights and future prospects. *Diabetes Care.* 1986;9: 648–665.
- 101- Vinik A, Erbas T, Pfeifer M, Feldman M, Feldman E, Stevens M, Russell J. Diabetic autonomic neuropathy. In: Porte D Jr, Sherwin RS, Baron A, eds. *Ellenberg & Rifkin's Diabetes Mellitus.* 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2003: 789–804.
- 102- Position paper. Orthostatic hypotension, multiple system atrophy (the Shy Drager Syndrome). *J Auton Nerv Syst.* 1996;58: 123–124.
- 103- Spallone V, Bernardi L, Ricordi L, Soldà P, Maiello MR, Calciati A, Gambardella S, Fratino P, Menzinger G. Relationship between the circadian rhythms of blood pressure and sympathovagal balance in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 1993; 42: 1745– 1752.

- 104- Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, Batlle. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002; 347: 797– 805.
- 105- Valensi P, Sachs RN, Harfouche B, Lormeau B, Paries J, Cosson E. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care*. 2001;24: 339–343.
- 106- Spallone V, Morganti R, Fedele T, D'Amato C, Maiello MR. Reappraisal of the diagnostic role of orthostatic hypotension in diabetes. *Clin Auton Res* 2009;19: 58– 64.
- 107- La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998;351: 478– 484.
- 108- Raffel DM, Wieland DM. Assessment of cardiac sympathetic nerve integrity with positron emission tomography. *Nucl Med Biol* 2001;28: 541– 559.
- 109- Kahn JK, Zola B, Juni JE, Vinik AI. Radionuclide assessment of left ventricular diastolic filling in diabetes mellitus with and without cardiac autonomic neuropathy. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7: 1303–1309.
- 110- Stevens M, Raffel D, Allman KC, Dayanikli F, Ficaro E, Stanford T, Wieland D, Pfeifer M, Schwaiger M. Cardiac sympathetic dysinnervation in diabetes implications for enhanced cardiovascular risk. *Circulation*. 1998;98: 961–968.

- 111- Cheng TO. Decreased heart rate variability as a predictor for sudden death was known in China in the third century A.D. *Eur Heart J*. 2000 Dec;21(24): 2081-2.
- 112- Hon EH, Lee ST. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death, further observations. *Am J Obstet Gynec*. 1965;87: 814–26.
- 113- Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ, and the Multicenter Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987;59: 256–62.
- 114- Malik M, Farrell T, Cripps T, Camm AJ. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. *Eur Heart J*. 1989;10: 1060–74.
- 115- Ponikowski P, Anker SD, Chua TP, Szelemiej R, Piepoli M, Adamopoulos S, Webb-Peploe K, Harrington D, Banasiak W, Wrabec K, Coats AJ. Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1997;79: 1645-50.
- 116- Pagani M, Malfatto G, Pierini S et al. Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. *J Auton Nerv System*. 1988;23: 143–53.
- 117- Malpas SC, Maling TJB. Heart rate variability and cardiac autonomic function in diabetes. *Diabetes*. 1990;39: 1177–81.
- 118- Gottsäter A, Ahlgren AR, Taimour S, Sundkvist G. Decreased heart rate variability may predict the progression of carotid atherosclerosis in type 2 diabetes. *Clin Auton Res*. 2006 Jun;16(3): 228-34.

- 119- Liao D, Carnethon M, Evans GW, Cascio WE, Heiss G. Lower heart rate variability is associated with the development of coronary heart disease in individuals with diabetes. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes*. 2002;51: 3524–3531.
- 120- Camm AJ, Malik M, Bigger JT, Breithardt G, Cerutti S, Cohen RJ, et al. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J*. 1996;17: 354–381.
- 121- Papaioannou VE. Heart Rate Variability, Baroreflex Function and Heart Rate Turbulence: Possible Origin and Implications. *Hellenic J Cardiol*. 2007;48: 278-289.
- 122- Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ, Simon P. Randomized trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet*. 1997; 667-674.
- 123- Watanabe MA, Schmidt G. Heart rate turbulence: A 5-year review. *Heart Rhythm*. 2004;1: 732-738.
- 124- Koyama J, Watanabe J, Yamada A, Koseki Y, Konno Y, Toda S, et al. Evaluation of Heart-Rate Turbulence as a New Prognostic Marker in Patients With Chronic Heart Failure. *Circ J*. 2002;66: 902–907.
- 125- Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet*. 1999;353: 1390–1396.
- 126- Balcioğlu S, Arslan U, Türkoğlu S, Ozdemir M, Cengel A. Heart rate variability

and heart rate turbulence in patients with type 2 diabetes mellitus with versus without cardiac autonomic neuropathy. *Am J Cardiol.* 2007 Sep 1;100(5): 890-3.

127- Schönauer M, Thomas A, Morbach S, Niebauer J, Schönauer U, Thiele H. Cardiac autonomic diabetic neuropathy. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2008;5: 336–4.

128- Ziegler D, Dannehl K, Mühlen H, Spüler M, Gries FA. Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses at various stages of diabetic neuropathy. *Diabet Med.* 1992;9: 806– 814.

129- Min KB, Min JY, Paek D, Cho SI. The impact of the components of metabolic syndrome on heart rate variability: using the NCEP-ATP III and IDF definitions. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008 May;31(5): 584-91.

130- Liao D, Sloan RP, Cascio WE, Folsom AR, Liese AD, Evans GW, Cai J, Sharrett AR. Multiple metabolic syndrome is associated with lower heart rate variability. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care.* 1998 Dec;21(12): 2116-22.

131- Krzyzanowska K, Mittermayer F, Krugluger W, Schnack C, Hofer M, M. Wolzt, Schernthaner. Asymmetric dimethylarginine is associated with macrovascular disease and total homocysteine in patients with type 2 diabetes, *Atherosclerosis.* 2006;189: 236–240.

132- Siroen MP, van Leeuwen PA, Nijveldt RJ, Teerlink T, Wouters PJ, Van den

Berghe G. Modulation of asymmetric dimethylarginine in critically ill patients receiving intensive insulin treatment: a possible explanation of reduced morbidity and mortality? *Crit Care Med*. 2005 Mar;33(3): 504-10.

133- Augustyniak RA, Victor RG, Morgan DA, Zhang W. L-NAME- and ADMA-induced sympathetic neural activation in conscious rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006 Mar;290(3): R726-32.

134- Liao D, Carnethon M, Evans GW, Cascio WE, Heiss G. Lower heart rate variability is associated with the development of coronary heart disease in individuals with diabetes: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Diabetes*. 2002 Dec;51(12): 3524-31.

135- Gautier C, Stine L, Jennings JR, Sutton-Tyrrell K, Muldoon MB, Kamarck TW, Kaplan GA, Salonen J, Manuck SB. Reduced low-frequency heart rate variability relates to greater intimal-medial thickness of the carotid wall in two samples. *Coron Artery Dis*. 2007 Mar;18(2): 97-104.

136- Matsuoka H, Itoh S, Kimoto M, Kohno K, Tamai O, Wada Y, Yasukawa H, Iwami G, Okuda S, Imaizumi T. Asymmetrical dimethylarginine, an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, in experimental hypertension. *Hypertension*. 1997;29: 242–247.

137- Shinohara K, Shoji T, Kimoto E, Yokoyama H, Fujiwara S, Hatsuda S, Maeno T et al.: Effect of atorvastatin on regional arterial stiffness in patients with type 2 di-

abetes mellitus. *J Atheroscler Thromb*. 2005;12, 205–210.

138- Paiva H, Laakso J, Lehtimäki T, Isomustajarvi M, Ruukonen I, Laaksonen R: Effect of high-dose statin treatment on plasma concentrations of endogenous nitric oxide synthase inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003;41, 219–222.

139- Pereira EC, Bertolami MC, Faludi AA, Salem M, Bersch D, Abdalla DS. Effects of simvastatin and L-arginine on vasodilation, nitric oxide metabolites and endogenous NOS inhibitors in hypercholesterolemic subjects. *Free Radic Res*. 2003;37: 529–536.

140- Eid HM, Eritsland J, Larsen J, Arnesen H, Seljeflot I. Increased levels of asymmetric dimethylarginine in populations at risk for atherosclerotic disease. Effects of pravastatin. *Atherosclerosis*, 2003;166: 279–284.

141- Oguz A, Uzunlulu M. Short term fluvastatin treatment lowers serum asymmetric dimethylarginine levels in patients with metabolic syndrome. *Int Heart J*. 2008 May;49(3): 303-11.

142- Kanda M, Satoh K, Ichihara K. Effects of atorvastatin and pravastatin on glucose tolerance in diabetic rats mildly induced by streptozotocin. *Biol Pharm Bull*. 2003;26: 1681–1684.

143- Stuhlinger MC, Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, McLaughlin TL, Cooke JP, Reaven GM, Tsao PS. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA*. 2002;287: 1420–1426.

144- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr et. al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359: 2195-207.